

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Famciclovir Mylan Generics 250 mg compresse rivestite con film

Famciclovir Mylan Generics 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Famciclovir Mylan Generics 250 mg contiene 250 mg di famciclovir.

Ogni compressa di Famciclovir Mylan Generics 500 mg contiene 500 mg di famciclovir.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

{Comprese da 250 mg rivestite con film}: Bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con linea di incisione su di un lato e diametro di circa 10,6 mm.

{Comprese da 500 mg rivestite con film}: Bianche, ovali, rivestite con film, con linea di incisione su entrambi i lati e con dimensioni di circa 18,2 x 8,6 mm.

{Famciclovir Mylan Generics 250 mg, 500 mg compresse rivestite con film}:

La compressa può essere divisa in due metà uguali. Usare le compresse con il dosaggio minore, quando disponibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Infezioni da virus varicella-zoster (VZV) – herpes zoster*

Famciclovir Mylan Generics è indicato per:

- il trattamento dell'herpes zoster e dello zoster oftalmico negli adulti immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).
- il trattamento dell'herpes zoster negli adulti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

*Infezioni da virus herpes simplex (HSV) – herpes genitale*

Famciclovir Mylan Generics è indicato per:

- il trattamento del primo episodio e degli episodi ricorrenti di herpes genitale negli adulti immunocompetenti.
- il trattamento degli episodi ricorrenti di herpes genitale negli adulti immunocompromessi.

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti immunocompromessi affetti da HSV per cause differenti dalle infezioni da HIV (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Herpes zoster e zoster oftalmico in adulti immunocompetenti*

500 mg tre volte al giorno per sette giorni.

Il trattamento deve iniziare non appena possibile dopo la diagnosi di herpes zoster o di zoster oftalmico.

*Herpes zoster in adulti immunocompromessi*  
500 mg tre volte al giorno per dieci giorni.

Il trattamento deve iniziare non appena possibile dopo la diagnosi di herpes zoster.

*Herpes genitale in adulti immunocompetenti*  
Primo episodio di herpes genitale: 250 mg tre volte al giorno per cinque giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile dopo la diagnosi di primo episodio di herpes genitale.

Trattamento episodico di herpes genitale ricorrente: 125 mg due volte al giorno per cinque giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile alla comparsa dei sintomi prodromici (es. formicolio, prurito, bruciore, dolore) o delle lesioni.

*Herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi*  
Trattamento episodico di herpes genitale ricorrente: 500 mg due volte al giorno per sette giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile alla comparsa dei sintomi prodromici (es. formicolio, prurito, bruciore, dolore) o delle lesioni.

*Soppressione dell'herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti*  
250 mg due volte al giorno. La terapia soppressiva deve essere interrotta dopo un massimo di 12 mesi di trattamento antivirale continuativo, per rivalutare la frequenza e la gravità delle ricorrenze. Il periodo minimo di rivalutazione deve includere due ricorrenze. I pazienti che continuano ad avere una malattia significativa possono iniziare nuovamente il trattamento soppressivo.

*Soppressione dell'herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi*  
500 mg due volte al giorno.

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale*  
Poiché 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 ridotta funzionalità renale. Le dosi raccomandate nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale sono indicate in Tabella 1.

**Tabella 1 Dosi raccomandate in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale**

<b>Indicazione e dose nominale</b>	<b>Clarence della creatinina [ml/min]</b>	<b>Dose aggiustata</b>
<b>Herpes zoster in adulti immunocompetenti</b>		
500 mg tre volte al giorno per 7 giorni	≥ 60	500 mg tre volte al giorno per 7 giorni
	40-59	500 mg due volte al giorno per 7 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 7 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 7 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 7 giorni
<b>Herpes zoster in adulti immunocompromessi</b>		
500 mg tre volte al giorno per	≥ 60	500 mg tre volte al giorno per 10 giorni

Indicazione e dose nominale	Clerance della creatinina [ml/min]	Dose aggiustata
10 giorni		
	40-59	500 mg due volte al giorno per 10 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 10 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 10 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 10 giorni
<b>Herpes genitale in adulti immunocompetenti – primo episodio di herpes genitale</b>		
250 mg tre volte al giorno per 5 giorni	≥ 40	250 mg tre volte al giorno per 5 giorni
	20-39	250 mg due volte al giorno per 5 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 5 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 5 giorni
<b>Herpes genitale in adulti immunocompetenti – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente</b>		
125 mg due volte al giorno per 5 giorni	≥ 20	125 mg due volte al giorno per 5 giorni
	< 20	125 mg una volta al giorno per 5 giorni
	Pazienti in emodialisi	125 mg dopo ogni dialisi nei 5 giorni
<b>Herpes genitale in adulti immunocompromessi – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente</b>		
500 mg due volte al giorno per 7 giorni	≥ 40	500 mg due volte al giorno per 7 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 7 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 7 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 7 giorni
<b>Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti</b>		
250 mg due volte al giorno	≥ 40	250 mg due volte al giorno
	20-39	125 mg due volte al giorno
	< 20	125 mg una volta al giorno
	Pazienti in emodialisi	125 mg dopo ogni dialisi
<b>Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi</b>		
500 mg due volte al giorno	≥ 40	500 mg due volte al giorno
	20-39	500 mg una volta al giorno
	< 20	250 mg una volta al giorno
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale in emodialisi*

Poiché 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 della funzionalità 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 ( $\geq 65$ 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.

#### *Pazienti neri*

Uno studio clinico controllato con placebo in pazienti neri immunocompetenti con herpes genitale ricorrente non ha mostrato differenze di efficacia tra i pazienti che assumevano famciclovir 1000 mg 2 volte al giorno (per un giorno) e placebo. Non vi sono state nuove o inaspettate evidenze di sicurezza in questo studio nei pazienti neri.

Questa mancanza di efficacia nel regime di trattamento di un giorno non può essere estrapolato al regime di trattamento di 5 giorni per l'herpes genitale ricorrente (125 mg 2 volte al giorno per 5 giorni) o per altre indicazioni nei pazienti neri.

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale

Famciclovir Mylan Generics può essere assunto indifferentemente durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Ipersensibilità a penciclovir.

### **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 compromessa, con conseguenti minori concentrazioni plasmatiche di penciclovir; può quindi verificarsi una diminuzione dell'efficacia di famciclovir.

#### *Uso per il trattamento dell'herpes zoster*

La risposta clinica deve essere attentamente controllata, particolarmente nei pazienti immunocompromessi. Quando la risposta alla terapia orale è considerata insufficiente, si deve prendere in considerazione la terapia antivirale endovena.

I pazienti con herpes zoster complicato, cioè quelli con coinvolgimento viscerale, zoster disseminato, neuropatie motorie, encefalite e complicazioni cerebrovascolari devono essere trattati con la terapia antivirale endovena.

Inoltre, i pazienti immunocompromessi con zoster oftalmico o quelli con alto rischio di disseminazione della malattia e coinvolgimento degli organi viscerali, devono essere trattati con la terapia antivirale endovena.

#### *Trasmissione dell'herpes genitale*

I pazienti devono essere informati di evitare i rapporti sessuali in presenza dei sintomi, anche se è stato iniziato il trattamento con un antivirale. Durante la terapia soppressiva con agenti antivirali, la frequenza della diffusione virale è ridotta in maniera significativa. Tuttavia la trasmissione è ancora possibile. Pertanto si raccomanda ai pazienti di adottare misure più sicure durante i rapporti sessuali, in aggiunta alla terapia con famciclovir.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **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.

Pertanto i pazienti che ricevono famciclovir alla dose di 500 mg tre volte al giorno somministrato in concomitanza con probenecid, devono essere monitorati per la tossicità. Se i pazienti manifestano gravi capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale, si può prendere in considerazione la riduzione della dose di famciclovir a 250 mg tre volte al giorno.

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**

#### *Donne in età fertile*

Non vi sono dati che supportino speciali raccomandazioni nelle donne in età fertile.

Le pazienti con herpes genitale devono essere consigliate di evitare rapporti sessuali quando sono presenti i sintomi anche se il trattamento è stato iniziato. Si raccomanda che le pazienti facciano uso di pratiche sessuali più sicure (vedere paragrafo 4.4).

#### *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 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 superano i rischi potenziali.

### Allattamento al seno

Non è noto se famciclovir viene escreto nel latte umano. Gli studi 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 (vedere paragrafo 5.3).

### 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 in terapia con Famciclovir Mylan Generics che manifestano capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale devono astenersi dal guidare veicoli e dall'usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

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 osservate durante la commercializzazione.

I dati aggregati globali degli studi clinici controllati con placebo o con sostanza attiva (n=2326 pazienti nel gruppo trattato con famciclovir) sono stati revisionati in modo retrospettivo per ottenere la frequenza di tutte le reazioni avverse riportate citate di seguito. La tabella che segue specifica le frequenze stimate delle reazioni avverse basate su tutti i rapporti spontanei e sui casi di letteratura che sono stati riportati per il famciclovir fin dalla sua introduzione sul mercato.

Le reazioni avverse 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 (non può essere stimata dai dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee post-marketing e di studi clinici

Classi di organi e sistemi	Molto comuni ( $\geq 1/10$ )	Comuni ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Non comuni ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )	Rari ( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ )	Molto rari ( $< 1/10.000$ )	Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario						Shock anafilattico*, reazione anafilattica*
Disturbi psichiatrici			Stato confusionale (prev	Allucinazioni		

			alent e- ment e negli anzia ni)			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza (prevalentemente negli anziani)			Convulsioni*
Patologie cardiache				Palpitazioni		
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, dolore addominale diarrea				
Patologie epatobiliari		Valori anormali dei test della funzionalità epatica		Ittero colostatico		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Angioedema, (ad es. Edema del viso, edema delle palpebre, edema periorbitale, edema faringeo), orticaria			Gravi reazioni cutanee* (ad es. eritema multiforme, syndrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica), ipersensibilità, vasculite

\*Reazioni avverse da farmaco sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con Famciclovir Mylan Generics attraverso segnalazioni di casi spontanei e di casi di letteratura che non sono stati riportati negli studi clinici. Dal momento che queste reazioni avverse da farmaco sono state segnalate su base volontaria da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare la loro frequenza in modo affidabile. La frequenza è quindi definita "non nota".

Complessivamente le reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti in pazienti immunocompromessi sono risultate comparabili a quelle riportati nella popolazione immunocompetente. Sono stati segnalati più frequentemente nausea, vomito e alterazione dei test di funzionalità epatica, 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## 4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio con famciclovir sono limitati. In caso di sovradosaggio, si deve istituire la terapia sintomatica e di supporto del caso. Raramente è stata segnalata insufficienza renale acuta in pazienti con patologia renale latente nei quali la dose di famciclovir non era stata adeguatamente ridotta, in relazione al livello di funzionalità renale. 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: Antivirali per uso sistemico. 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. Il penciclovir trifosfato ha un'emivita intracellulare di 10 ore nell'HSV-1, di 20 ore nell'HSV-2 e di 7 ore nelle cellule VZV-infette cresciute in coltura. Nelle cellule non infettate dal virus la concentrazione di penciclovir trifosfato è 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 al penciclovir è associata a mutazioni principalmente del gene della timidina chinasi (TK) risultando deficiente o alterata la specificità del substrato di questo enzima e in una misura assai minore del gene della polimerasi del DNA.

La maggior parte dei ceppi HSV e VZV resistenti all'aciclovir isolati in clinica sono resistenti anche al penciclovir, ma una resistenza crociata non è universale.

I risultati ottenuti da 11 studi clinici internazionali condotti in pazienti immunocompetenti o immunocompromessi trattati con penciclovir (formulazioni topiche ed 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 e sicurezza*

In studi controllati verso placebo e verso farmaco attivo condotti in pazienti sia immunocompetenti che immunocompromessi affetti da herpes zoster non complicato, famciclovir è risultato efficace nella guarigione delle lesioni. In uno studio clinico controllato verso attivo, famciclovir si è dimostrato efficace nel trattamento dello zoster oftalmico in pazienti immunocompetenti.

L'efficacia di famciclovir in pazienti immunocompetenti con un primo episodio di herpes genitale è stata dimostrata in tre studi controllati verso farmaco attivo. Due studi controllati verso placebo condotti in pazienti immunocompetenti e uno studio controllato verso attivo condotto in pazienti affetti da HIV con herpes genitale ricorrente hanno dimostrato che famciclovir è efficace.

Due studi controllati verso placebo della durata di 12 mesi condotti in pazienti immunocompetenti con herpes genitale ricorrente hanno dimostrato che i pazienti trattati con famciclovir hanno avuto una significativa riduzione delle ricorrenze in confronto ai pazienti trattati con placebo. Studi controllati verso placebo e studi non controllati della durata fino a 16 settimane hanno dimostrato che famciclovir è efficace nella soppressione dell'herpes genitale ricorrente in pazienti affetti da HIV; lo studio controllato verso placebo ha dimostrato che famciclovir ha ridotto in maniera significativa la proporzione dei giorni di diffusione sintomatica e asintomatica dell'herpes simplex virus.

### Popolazione pediatrica

La formulazione sperimentale di famciclovir in granuli per uso orale è stata studiata in 169 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e  $\leq 12$  anni. Cento di questi pazienti, di età compresa tra 1 e  $\leq 12$  anni, sono stati trattati con granuli orali di famciclovir (a dosi comprese tra 150 e 500 mg) due volte al giorno (47 pazienti con infezioni da herpes simplex) o tre volte al giorno (53 pazienti con varicella) per 7 giorni. I restanti 69 pazienti (18 pazienti di età compresa tra 1 e  $\leq 12$  mesi, 51 pazienti di età compresa tra 1 e  $\leq 12$  anni) hanno partecipato a studi di farmacocinetica e di sicurezza utilizzando dosi singole di granuli orali di famciclovir (a dosi comprese tra 25 e 500 mg). Le dosi di famciclovir, basate sul peso corporeo, sono state selezionate in modo da ottenere un'esposizione sistemica di penciclovir simile all'esposizione sistemica di penciclovir osservata negli adulti dopo somministrazione di 500 mg di famciclovir. Nessuno di questi studi ha incluso un gruppo di controllo; pertanto non è possibile trarre alcuna conclusione sull'efficacia dei regimi posologici studiati. Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli adulti. Tuttavia l'esposizione sistemica al farmaco è risultata bassa nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, impedendo così qualsiasi valutazione della sicurezza di famciclovir in questa popolazione.

## **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 and 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%).

#### *Biotrasformazione 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

##### *Pazienti con infezioni da herpes zoster*

L'infezione non complicata da Herpes zoster non altera in maniera significativa la farmacocinetica di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir. Dopo somministrazione di dosi singole e ripetute di famciclovir in pazienti con herpes zoster l'emivita plasmatica terminale di penciclovir è risultata rispettivamente di 2,8 e 2,7 ore.

##### *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 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.

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Sulla base di studi comparativi, 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 queste differenze possono

essere dovute alle differenze nella funzionalità renale nei due gruppi. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi in base all'età, purchè 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 tests *in vitro* e *in vivo* 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 in linfociti umani e nel test del linfoma L5178Y del ratto a concentrazioni di almeno 25-100 volte maggiori rispettivamente rispetto alle massime concentrazioni raggiunte nel plasma umano dopo una dose orale singola di famciclovir di 1500 mg. Famciclovir è risultato negativo nel test batterico di Ames e non vi è stata evidenza della riparazione di DNA *in vitro*.

Penciclovir ha causato un aumento dei micronuclei nel midollo osseo del topo *in vivo* quando somministrato per via endovenosa a dosi altamente tossiche per il midollo osseo ( $\geq 500$  mg/kg corrispondenti a  $\geq 810$  volte la dose massima nell'uomo basata sulla conversione nell'area della superficie corporea).

#### *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 nel ratto maschio trattato a dosi fino a 240 mg/kg/die (corrispondenti a dosi equivalenti a 38,4 mg/kg nell'uomo o a 1,3 volte la massima dose giornaliera raccomandata di 1500 mg di famciclovir o a 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 a 48 mg/kg/die nell'uomo o a 1,6 volte la massima dose giornaliera raccomandata).

#### *Tossicità riproduttiva*

Nei ratti maschi a cui erano stati somministrati 500 mg/kg/die (corrispondenti a una dose equivalente a 80 mg/kg nell'uomo o a una dose 2,7 volte la massima dose giornaliera raccomandata) dopo 10 settimane si è riscontrata 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. Questo effetto si è rivelato 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 a 160 mg/kg nell'uomo o a 5,3 volte la massima dose giornaliera raccomandata).

Gli studi di sviluppo embriofetale non hanno mostrato evidenza di effetti avversi a dosi orali di famciclovir corrispondenti a 0,7 – 5,3 volte la massima dose totale giornaliera raccomandata di famciclovir).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Amido pregelatinizzato  
Sodio laurilsolfato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio croscarmellosso  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico.

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000  
Macrogol 6000.

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Le compresse sono fornite in confezioni di blister (blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio).

#### Confezioni:

250 mg: 10, 15, 21, 56, 60 compresse

500 mg: 10, 14, 21, 30, 56 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039252010 - "250 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039252022 - "250 mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252034 - "250 mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252046 - "250 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252059 - "250 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252061 - "500 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252073 - "500 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252085 - "500 mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252097 - "500 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
039252109 - "500 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 10 novembre 2009

Data del rinnovo più recente: 30 settembre 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**