

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COIRGEN 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

COIRGEN 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 500 mg di famciclovir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

COIRGEN 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

COIRGEN 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
- la soppressione dell'herpes genitale ricorrente negli adulti immunocompetenti e 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

Herpes zoster in adulti immunocompetenti

500 mg tre volte al giorno per sette giorni per il trattamento acuto dello zoster oftalmico.

Il trattamento deve iniziare non appena possibile dopo la diagnosi di herpes zoster o 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		
Indicazione e dose nominale	Clarence della creatinina [ml/min]	Dose aggiustata
Herpes zoster in adulti immunocompetenti		
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
Herpes zoster in adulti immunocompromessi		
500 mg tre volte al giorno per 10 giorni	≤ 60	500 mg tre volte al giorno per 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
Herpes genitale in adulti immunocompetenti – primo episodio di herpes genitale		
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
Herpes genitale in adulti immunocompetenti – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente		
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
Herpes genitale in adulti immunocompromessi – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente		
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
Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti		
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
Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi		
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 (> 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

COIRGEN 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.

Altro

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 e 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 ci sono dati che supportino raccomandazioni speciali per le donne in età fertile. Le pazienti con herpes genitale devono essere informate sulla necessità di evitare rapporti quando i sintomi sono presenti anche se il trattamento è stato iniziato. Si raccomanda alle pazienti di utilizzare pratiche sessuali 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

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 **COIRGEN** 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.

Un totale di 1.587 pazienti ha ricevuto famciclovir alle dosi raccomandate in studi controllati verso placebo (n=657) e verso farmaco attivo (n=930). Questi studi clinici sono stati analizzati retrospettivamente per ottenere una classificazione della frequenza con cui le reazioni avverse riportate sotto sono state osservate. Per le reazioni avverse che non sono mai state osservate in questi studi, non ci si aspetta che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% sia maggiore di 3/X (in base alla "regola del tre"), con X che rappresenta il campione totale (n=1.587).

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse derivanti da studi clinici e segnalazioni spontanee post-marketing

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Trombocitopenia.
Disturbi psichiatrici	Non comune:	Stato confusionale (prevalentemente negli anziani).
	Raro:	Allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune:	Cefalea.
	Comune:	Capogiri.
	Non comune:	Sonnolenza (prevalentemente negli anziani)
Patologie cardiache	Raro:	Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Comune:	Nausea, vomito, dolore addominale, diarrea.
Patologie epatobiliari	Comune:	Alterazione dei test di funzionalità epatica.
	Raro:	Ittero colestatico.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune:	Rash, prurito.
	Non comune:	Angioedema (es. edema del viso, edema della palpebra, edema della zona periorbitale, edema della faringe), orticaria
	Non nota:	Reazioni cutanee gravi (es. eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica), vasculite leucocitoclastica.

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 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

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. PROPRIETA' 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, 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 nel HSV di tipo 1, 20 ore nel HSV di tipo 2 e 7 ore nelle cellule in vitro infettate da VZV.

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 a penciclovir è associata principalmente a mutazioni genetiche della timidina chinasi (TK), con conseguente carenza o alterata specificità di substrato di questo enzima, e in misura molto minore della DNA polimerasi. La maggior parte degli isolati clinici di HSV e VZV resistenti ad aciclovir sono anche resistenti a penciclovir, ma la resistenza crociata non si verifica sempre.

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

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 12 anni. Cento di questi pazienti, di età compresa tra 1 e 12 anni, sono stati trattati con granuli orali di famciclovir (a dosi comprese tra 150 mg 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 12 mesi, 51 pazienti di età compresa tra 1 e 12 anni) hanno partecipato a studi di farmacocinetica e di sicurezza utilizzando dosi singole di granuli orali di famciclovir (a dosi comprese tra 25 mg 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 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

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 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.

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. E' stato dimostrato che penciclovir, analogamente ad altre sostanze della stessa classe, può causare mutazioni/aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani e nel test sulle cellule di linfoma di topo L5178Y rispettivamente a concentrazioni almeno 25-100 volte superiori della massima concentrazione raggiunta nel plasma umano dopo la somministrazione di una singola dose orale di famciclovir di 1500 mg. Penciclovir è risultato negativo nel test batterico di Ames e non vi è stata evidenza di incremento della riparazione di DNA in vitro.

Penciclovir ha determinato un aumento in vivo dell'incidenza di micronuclei nel midollo osseo del topo dopo somministrazione endovena di dosi altamente tossiche per il midollo osseo (≥ 500 mg/kg che corrispondono a ≥ 810 volte la massima dose nell'uomo sulla base 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 (corrispondente alla dose equivalente nell'uomo di 38,4 mg/kg o a 1,3 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata di 1500 mg di famciclovir in un paziente con peso corporeo pari a 50 kg) o nel topo di entrambi i sessi a dosi fino a 600 mg/kg/die (corrispondente alla dose equivalente nell'uomo di 48 mg/kg o a 1,6 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata).

Tossicità riproduttiva

Nei ratti maschi a cui erano stati somministrati 500 mg/kg/die (corrispondente alla dose equivalente nell'uomo di 80 mg/kg o a 2,7 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata), 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 riscontrata 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 (corrispondente alla dose equivalente nell'uomo di 160 mg/kg o a 5,3 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata). Studi sullo sviluppo embriofetale non hanno mostrato alcuna evidenza di eventi avversi a dosi orali di famciclovir e a dosi endovenose 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

“COIRGEN 500 mg compresse”: Idrossipropilcellulosa, Sodio amido glicollato, Magnesio Stearato, Cellulosa microcristallina 101, Cellulosa microcristallina 102 (rivestimento: Ipromellosa, Titanio Biossido BP, Polietilenglicole 400)

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota

6.3. Periodo di validità

36 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

COIRGEN 500 mg compresse
blister in PVC/alluminio - scatola contenente 21 compresse.

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

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“COIRGEN 500 mg compresse rivestite con film” 21 compresse - AIC: 039428026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.12.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO