

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Famciclovir Pharmathen 125 mg compresse rivestite con film

Famciclovir Pharmathen 250 mg compresse rivestite con film

Famciclovir Pharmathen 500 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Famciclovir Pharmathen 125 mg contiene 125 mg

Una compressa di Famciclovir Pharmathen 250 mg contiene 250 mg

Una compressa di Famciclovir Pharmathen 500 mg contiene 500 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 125 mg sono bianche, rotonde, rivestite con film, con inciso "P" su un lato e "125" sull'altro.

Le compresse da 250 mg sono bianche, rotonde, rivestite con film, con inciso "P" su un lato e "250" sull'altro.

Le compresse da 500 mg sono bianche, ovali, rivestite con film, con inciso "P" su un lato e "500" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Famciclovir Pharmathen 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 Pharmathen 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.

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
<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 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	500 mg due volte al giorno per 7 giorni 500 mg una volta al giorno per 7 giorni 250 mg due volte al giorno per 7 giorni 250 mg dopo ogni dialisi nei 7 giorni
<b>Herpes zoster in adulti immunocompromessi</b>		
500 mg tre volte al giorno per 10 giorni	≥60 40-59 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	500 mg tre volte al giorno per 10 giorni 500 mg due volte al giorno per 10 giorni 500 mg una volta al giorno per 10 giorni 250 mg una volta al giorno per 10 giorni 250 mg dopo ogni dialisi nei 10 giorni
<b>Herpes genitale in adulti immunocompetenti – primo episodio di herpes genitale</b>	10 giorni	20-39 500 mg una volta al giorno per
250 mg una volta al giorno per 5 giorni	≥ 40 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	250 mg tre volte al giorno per 5 giorni 250 mg due volte al giorno per 5 giorni 250 mg una volta al giorno per 5 giorni 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	≥ 20	125 mg due volte al giorno per 5 giorni

giorni	< 20 Pazienti in emodialisi	125 mg una volta al giorno per 5 giorni 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 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	500 mg due volte al giorno per 7 giorni 500 mg due volte al giorno per 7 giorni 250 mg una volta al giorno per 7 giorni 250 mg dopo ogni dialisi per 7 giorni
<b>Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti</b>		
250 mg due volte al giorno	≥ 40 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	250 mg due volte al giorno 125 mg due volte al giorno 125 mg una volta al giorno 125 mg dopo ogni dialisi
<b>Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi</b>		
500 mg due volte al giorno	≥ 40 20-39 < 20 Pazienti in emodialisi	5000 mg due volte al giorno 500 mg una volta al giorno 250 mg una volta al giorno 250 mg dopo ogni dialisi

#### Pazienti con compromissione della funzionalità 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 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.

#### Bambini e adolescenti

L'uso di Famciclovir Pharmathen non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### Modo di somministrazione

Famciclovir Pharmathen 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.

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.

### **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. È 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 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 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 Famciclovir Pharmathen 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 ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 2 Reazioni avverse

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro:	Trombocitopenia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	Confusione.
Raro:	Allucinazioni.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune:	Cefalea.
Comune:	Capogiri, sonnolenza.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Nausea, vomito.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Alterazione dei test di funzionalità epatica.
Raro:	Ittero colestatico.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune:	Rash, prurito.
Non comune:	Orticaria, reazioni cutanee gravi* (es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

\* *Mai segnalato in studi clinici; la classificazione si basa sulla "regola del tre"*

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.

#### **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: 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 rimane nelle cellule infettate per più di 12 ore e 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. 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 forma più comune di resistenza osservata nei ceppi di Herpes simplex virus (HSV) è stata una carenza nella produzione dell'enzima timidina chinasi (TK). In generale si potrebbe supporre che tali ceppi manifestino resistenza crociata sia ad aciclovir che a penciclovir.

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.

## **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%).

#### *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.

### *Anziani ( $\geq 65$ 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 danno cromosomico, ma non ha indotto né mutazione genica in sistemi cellulari batterici o di mammiferi, né incremento della riparazione di DNA *in vitro*.

### 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 o nel topo di entrambi i sessi.

### Tossicità riproduttiva

Nei ratti maschi a cui erano stati somministrati 500 mg/kg/die 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 sono state osservate modifiche degenerative



dell'epitelio 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

Cellulosa microcristallina PH102

Crospovidone (XL)

Silice anidra

Copovidone

Sodio stearil fumarato

*Rivestimento:*

Ipromellosa

Polidestrosio

Trietil citrato

Titanio biossido (E171)

Macrogol 8000

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Conservare nel confezionamento originario per proteggere dall'umidità.

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

Compresse rivestite con film da 125 mg:

Famciclovir Pharmathen è commercializzato in blister PVC/PCTFE(Aclar)/Alluminio in confezioni da 10 compresse.

Compresse rivestite con film da 250 mg:

Famciclovir Pharmathen è commercializzato in blister PVC/PCTFE(Aclar)/Alluminio in confezioni da 15, 21 o 56 compresse.

Compresse rivestite con film da 500 mg:

Famciclovir Pharmathen è commercializzato in blister PVC/PCTFE(Aclar)/Alluminio in confezioni da 14, 21, 30 o 56 compresse.

Non tutte le confezioni sono in commercio.

### **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**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str., Pallini Attiki, 153 51 Greece

Tel.: +30 210 666 5067

Fax: +30 210 666 6749

E-mail: info@pharmathen.com

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

Compresse rivestite con film da 125 mg – 10 compresse – AIC

Compresse rivestite con film da 250 mg – 15 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 250 mg – 21 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 250 mg – 56 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 500 mg – 14 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 500 mg – 21 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 500 mg – 30 compresse - AIC

Compresse rivestite con film da 500 mg – 60 compresse - AIC

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**