

Famvir 125 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 125 mg Famciclovir.

Sonstiger Bestandteil: 26,85 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe, abgeschrägte Tablette mit dem Aufdruck „FAMVIR“ auf der einen und „125“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Herpes genitalis bei immunkompetenten Patienten:

- Akutbehandlung der Ersterkrankung
- Akutbehandlung erneut auftretender Herde
- Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Famvir sollte möglichst unmittelbar nach dem Auftreten der ersten Symptome verabreicht werden, um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen.

Erwachsene:

Herpes genitalis Ersterkrankung:

3x 250 mg /Tag

Behandlungsdauer: 5 Tage.

Akutbehandlung erneut auftretender Herde (rezidivierender Herpes genitalis):

2x 250 mg /Tag

Behandlungsdauer: 5 Tage.

Suppression des rezidivierenden Herpes genitalis:

2x 250 mg /Tag

Behandlungsdauer: individuell, nach Schwere der Erkrankung.

Nach 12 monatiger Behandlungsdauer sollte untersucht werden, ob sich der Verlauf der Krankheit geändert hat.

Suppressionsbehandlung bei HIV positiven Patienten:

Es liegt eine Studie vor, wonach eine Dosis von 2x 500 mg /Tag wirksam war.

Maximal verabreichte tägliche Dosis und Dauer der Medikation:

Gute Verträglichkeit wurde bei Patienten mit Herpes genitalis gesehen, die 3x täglich bis zu 750 mg über 5 Tage erhielten, bzw. 3x täglich bis zu 500 mg über 10 Tage, bzw. 3x täglich bis zu 250 mg über 12 Monate.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

(Kreatinin-Clearance <40 mL/min/1,73 m²)

a) bei Behandlung einer Ersterkrankung:

Kreatinin-Clearance (mL/min/1,73 m ²)	Dosierung/Tag
≥30	2x 250 mg
10 – 29	1x 250 mg

b) bei Akutbehandlung des rezidivierenden Herpes genitalis

Kreatinin-Clearance (mL/min/1,73 m ²)	Dosierung/Tag
≥30	keine Dosisanpassung nötig, 2x 250 mg
10 – 29	1x 125 mg

c) bei Suppressionstherapie des rezidivierenden Herpes genitalis:

Kreatinin-Clearance (mL/min/1,73 m ²)	Dosierung/Tag
≥30	keine Dosisanpassung nötig, 2x 250 mg
10 – 29	2x 125 mg

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Dialysepatienten

Da eine 4-stündige Hämodialyse zu einer etwa 75%igen Reduktion der Plasmakonzentrationen von Penciclovir führt, sollte der Patient unmittelbar nach Beendigung einer Dialyse eine 250 mg Dosis Famciclovir erhalten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit gut kompensierten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Es gibt keine Daten für Patienten mit schweren, nicht kompensierten Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, sofern keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt.

Kinder und Jugendliche

Erfahrungen über eine Anwendung und Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) liegen nicht vor.

Art der Anwendung

Die Einnahme der Filmtabletten sollte mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen. Famvir kann vor, nach oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Famciclovir, Penciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Eine Dosis soll entsprechend der reduzierten Kreatininclearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung" und 4.9 "Überdosierung").

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Herpes genitalis ist eine sexuell übertragbare Krankheit. Bei akuten Episoden ist die Ansteckungsgefahr erhöht. Die Patienten sollten daher ersucht werden, bei Vorhandensein von Symptomen Geschlechtsverkehr zu vermeiden, auch wenn die Behandlung bereits begonnen hat.

Während der Suppressionstherapie ist die Häufigkeit viraler Ausscheidung signifikant verringert. Dennoch ist noch immer ein Risiko der Übertragung theoretisch möglich. Die Patienten sollten daher für entsprechenden Schutz Sorge tragen.

Jede Filmtablette enthält 26,85 mg Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen einer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch signifikanten Interaktionen festgestellt.

Penciclovir (der aktive Metabolit von Famciclovir, siehe Abschnitt 5.2) wird überwiegend durch aktive renale tubuläre Sekretion ausgeschieden. Alle verabreichten Arzneimittel, die über den gleichen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Konzentration von Penciclovir im Plasma erhöhen.

Probenecid und andere Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinflussen (wie beispielsweise Penicilline, nicht steroidale Antiphlogistika, Diuretika wie Furosemid oder Thiazide, Captopril oder Sulfinpyrazon), können die Plasmaspiegel von Penciclovir verändern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl Tierstudien keine embryotoxischen oder teratogenen Auswirkungen von Famciclovir ergeben haben, sollte Famvir während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, da noch keine ausreichende Erfahrung am Menschen vorliegt. Ist jedoch eine virustatische Behandlung während der Schwangerschaft notwendig, so sind der Nutzen und die möglichen Risiken sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Stillzeit

In Untersuchungen am Tier war Penciclovir in der Muttermilch nachweisbar. Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Famvir nicht gestillt werden.

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

Über eine Einschränkung der Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen liegen bisher keine Hinweise vor.

Trotzdem sollten Patienten, bei denen während der Behandlung mit Famvir Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Konfusion oder andere Störungen des zentralen Nervensystems aufgetreten sind, weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Selten	Sehr selten
Untersuchungen	Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen	Anormale Leberfunktionstests,
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit, Müdigkeit (vorwiegend bei älteren Menschen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen	Erbrechen, Dyspepsie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankung, bei denen die Dosierung nicht entsprechend ihrer Nierenfunktion reduziert wurde.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschmerzen (Arthralgie), Myalgie
Leber und Gallenerkrankungen		Cholestatische Gelbsucht,
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit (vorwiegend bei älteren Menschen)	Halluzinationen

4.9 Überdosierung

Derzeit liegen nur wenige Berichte über akute Überdosierung vor. Ein Fall mit einer unbeabsichtigten Einnahme von 10,5 g Famvir verlief asymptomatisch. Einem weiteren Bericht zufolge, wobei 10 g/Tag über den Zeitraum von 2 Jahren eingenommen wurden, erwies sich Famciclovir auch bei chronischer Einnahme als gut verträglich.

Sollte eine Überdosierung stattfinden, wird unterstützende und symptomatische Therapie empfohlen.

Bei Patienten mit zugrundeliegender schwerer Nierenerkrankung, bei denen keine entsprechende Dosisanpassung vorgenommen wurde, wurde selten über akutes Nierenversagen berichtet.

Penciclovir ist dialysierbar; die Plasmakonzentrationen werden nach einer 4-stündigen Hämodialyse um etwa 75% gesenkt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Famciclovir (Prodrug von Penciclovir) wirkt antiviral: es wird nach oraler Gabe rasch in seinen aktiven Metaboliten Penciclovir umgewandelt. In virusinfizierten Zellen wird Penciclovir durch die virale Thymidinkinase zum Monophosphat phosphoryliert. Zelluläre Kinasen überführen das Monophosphat in Penciclovir-Triphosphat. Dieses führt zu einer Hemmung der DNA-Synthese.

Die Aktivierung des Penciclovirs durch Phosphorylierung findet selektiv in virusinfizierten Zellen statt. Dort sind sowohl signifikante Konzentrationen von Penciclovir-Triphosphat

als auch eine Hemmung der viralen DNA-Synthese für mehr als 12 Stunden nachweisbar.

In nichtinfizierten Zellen ist Penciclovir-Triphosphat dagegen kaum nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung nichtinfizierter Zellen ist daher gering.

Das Wirkspektrum (in-vitro) von Penciclovir umfasst folgende bisher geprüfte Erreger:

- Herpes-simplex-Virus, Typ 1 und 2
- Varicella-zoster-Virus
- Epstein-Barr-Virus
- Cytomegalie-Virus

Eine placebokontrollierte Studie an HIV-positiven, immundefizienten Patienten zeigte, dass Famvir 500 mg 2x/Tag den Anteil der Tage mit symptomatischer und asymptomatischer HSV Ausscheidung signifikant reduzierte.

Ein Mangel an viraler Thymidinkinase ist die häufigste Form der Resistenzbildung von Herpes-simplex-Viren gegen Aciclovir, einem Virustatikum mit ähnlichem Wirkmechanismus wie Penciclovir. In diesen Fällen ist eine Kreuzresistenz gegen Famciclovir/Penciclovir zu vermuten. Einige Stämme von Herpes-simplex-Viren, deren Resistenz gegen Aciclovir auf einer veränderten DNA-Polymerase beruht, reagieren jedoch auf Penciclovir sensibel.

In einer Studie zur Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis, in der immun-kompetenten Patienten Famciclovir über einen Zeitraum von 4 Monaten verabreicht wurde, gab es nach Analyse der Isolate von 71 Patienten keinerlei Hinweise auf Resistenzentwicklung.

Die Ergebnisse einer Reihe von Penciclovir und Famciclovir Studien, die teilweise bis zu 4 Monate gedauert haben, zeigten insgesamt nur eine geringe Anzahl von Penciclovir resistenten Isolaten:

0,3% der 981 Isolate waren resistent und 0,19% der 529 Isolate von immunsupprimierten Patienten waren resistent. Die resistenten Isolate wurden gleich zu Beginn der Behandlung oder in einer Placebo Gruppe gefunden. Während oder nach der Behandlung mit Famciclovir oder Penciclovir traten keine Resistenzen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Famciclovir unterliegt nach oraler Gabe einer hohen first-pass-Metabolisierung. Es wird rasch resorbiert und in seinen aktiven Metaboliten Penciclovir überführt. Im Plasma und Urin ist Famciclovir praktisch nicht nachweisbar.

Das Verteilungsvolumen von Penciclovir beträgt ca. 1 l/kg. Die gemessenen Konzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung liegt unter 20%.

Nach einmaliger oraler Gabe von 125 mg, 250 mg oder 500 mg Famciclovir werden maximale Penciclovir-Plasmaspiegel von durchschnittlich 0,8 mcg/ml, 1,6 mcg/ml bzw. 3,33 mcg/ml im Mittel nach 45 Minuten erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Penciclovir nach einmaliger bzw. Mehrfachdosierung beträgt ca. 2 Stunden. Bei wiederholter Gabe war keine Akkumulation zu beobachten. Durch gleichzeitig eingenommene Nahrung wird das Ausmaß der Resorption nicht verändert, die Geschwindigkeit der Resorption wird geringfügig jedoch nicht klinisch relevant verlangsamt.

Famciclovir wird durch oxidative Vorgänge und Esterhydrolyse über verschiedene Zwischenstufen zu Penciclovir verstoffwechselt. Bei Leberinsuffizienz ist dieser Stoffwechselweg verlangsamt, ohne dass das Ausmaß der Bildung von Penciclovir relevant verändert wird.

Penciclovir wird durch Phosphorylierung in virusinfizierten Zellen in das Triphosphat als aktive Form überführt.

Famciclovir wird in Form seiner Metaboliten Penciclovir und Deoxy-Penciclovir vorwiegend renal (sowohl glomerulär als auch tubulär) eliminiert. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt sowohl nach einmaliger als auch nach mehrmaliger Gabe etwa 2,0 Stunden. Sie ist bei Niereninsuffizienz erhöht, wodurch eine Dosisanpassung erforderlich werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Bioverfügbarkeit von Penciclovir nach oraler Gabe von Famciclovir liegt bei 77% und ist proportional zur verabreichten Dosis.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine gut kompensierte chronische Lebererkrankung beeinflusst das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Penciclovir nach Einnahme von Famciclovir nicht. Deshalb wird bei diesem Patienten keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schweren, nicht kompensierten Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Penciclovir nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 – 79 Jahre) ist die mittlere AUC von Penciclovir ungefähr 40% höher und die renale Penciclovir-Clearance ungefähr 20% geringer als bei jüngeren Probanden (Daten aus Vergleichen verschiedener Studien). Diese Unterschiede könnten teilweise auf der unterschiedlichen Nierenfunktion der beiden Altersgruppen beruhen. Eine altersabhängige Dosisanpassung wird dennoch nicht empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

In Studien über 2 Jahre Dauer wurden bei 200 mg/kg/d keine Veränderungen beobachtet. Mit der maximal tolerierten Dosis von 600 mg/kg/d wurde bei weiblichen Ratten eine erhöhte Inzidenz von Adenokarzinomen der Mamma beobachtet. Der Tumor tritt beim Rattenstamm, welcher für diese Studie eingesetzt wurde, häufig auf. Ein Einfluss auf die Inzidenz von Neoplasien bei männlichen Ratten oder von Mäusen beiderlei Geschlechts wurde nicht beobachtet.

Obwohl die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen nicht bekannt ist, ist der Sicherheitsbereich sehr klein. Weiters wird die Langzeitanwendung von Famciclovir nicht empfohlen.

Genotoxizität

Famciclovir wurde in einer Reihe von Untersuchungen in vivo und in vitro, welche angelegt waren, um Genmutation, Chromosomenschäden und irreversible Schäden an der DNA zu erkennen, als nicht genotoxisch identifiziert. Penciclovir, wie andere Substanzen dieser Klasse, führt in vitro zu Chromosomenschäden, aber es induziert weder Genmutation in Zellsystemen, noch liegt eine Evidenz für eine erhöhte Reparatur der DNA in vitro vor.

Reproduktionstoxizität

Sowohl Famciclovir als auch sein aktiver Metabolit Penciclovir erwiesen sich an Ratten und Kaninchen weder als embryotoxisch noch als teratogen. Wie für diese Wirkstoffklasse zu erwarten, wurde in den hohen Dosisgruppen eine in der Regel reversible Reduktion der Spermienkonzentration und damit der Fertilität der männlichen Tiere beobachtet.

Famciclovir hat keine negativen Wirkungen auf die Spermienzahl, die Morphologie oder die Bewegungsfähigkeit der Spermien beim Mann.

Eine Verringerung der Fertilität wurde in männlichen Ratten beobachtet, die 500 mg/kg Famciclovir erhielten. Es wurden keine Effekte der Fertilität bei

weiblichen Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylcellulose, wasserfreie Lactose, Natriumstärkeglykollat, Magnesiumstearat, Titaniumdioxid (E171), Hydroxypropylmethylcellulose, Polyäthylenglykol.

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus Aluminiumfolie, heißsiegelfähig lackiert und PVC/PVDC-Folie.

Packung mit 10, 112 und 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Novartis Pharma, Wien.

8. Zulassungsnummer: 1-21508

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 1996 / 29. März 2001.

10. Stand der Information: Februar 2010.

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

PKZ: 10 ST * (EKO: N) [30.60], 120 ST * (EKO: N) [297.35]