FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Famciclovir Teva 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Famciclovir Teva 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 125 mg o 250 mg de famciclovir respectivamente.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Famciclovir Teva 125 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos a blanquecinos, redondos, grabados con 8117 en una cara y 93 en la otra cara.

Famciclovir Teva 250 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos a blanquecinos, redondos, grabados con 8118 en una cara y 93 en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones por el virus de la varicela-zoster (VVZ) – herpes zoster
Famciclovir está indicado para

- el tratamiento de herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección4.4.)
- el tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocomprometidos (ver sección 4.4.)

Infecciones por el virus de herpes simple (VHS) – herpes genital
Famciclovir está indicado para

- el tratamiento del primer episodio y episodios recurrentes del herpes genital en adultosinmunocompetentes
- el tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital en adultos inmunocomprometidos
- el tratamiento supresor del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes einmunocomprometidos

No se han realizado estudios clínicos de herpes simple en pacientes inmunocomprometidos que no fueran pacientes infectados por VIH (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes
500 mg tres veces al día durante siete días.
Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como se haya diagnosticado herpes zoster o zoster oftálmico.

Herpes zoster en adultos inmunocomprometidos
500 mg tres veces al día durante diez días.
Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como se haya diagnosticado herpes zoster.

Herpes genital en adultos inmunocompetentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Primer episodio del herpes genital: 250 mg tres veces al día durante cinco días. Se recomienda iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible tras el diagnóstico del primer episodio de herpes genital.

Tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital: 125 mg dos veces al día durante cinco días. Se recomienda el inicio del tratamiento tan pronto como sea posible tras la aparición de los síntomas prodrómicos (hormigueo, picor, quemazón, dolor) o las lesiones.

Herpes genital recurrente en adultos inmunocomprometidos
Tratamiento de los episodios recurrentes de herpes genital: 500 mg dos veces al día durante siete días. Se recomienda iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible tras la aparición de los síntomas prodrómicos (hormigueo, picor, quemazón, dolor) o las lesiones.

Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes
250 mg dos veces al día. El tratamiento supresor debe suspenderse a los 12 meses como máximo de tratamiento antiviral continuado, para re-evaluar la frecuencia y gravedad de la recurrencia. El periodo mínimo para la revaloración ha de incluir dos recurrencias. Aquellos pacientes que continúan teniendo una enfermedad significativa han de reiniciar el tratamiento de supresión.

Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocomprometidos
500 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia renal
Se debe prestar especial atención a la posología en pacientes con insuficiencia renal dado que una función renal reducida ocasiona una disminución del aclaramiento de penciclovir, determinado por el aclaramiento de creatinina. En la Tabla 1 se indican las dosis recomendadas para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Tabla 1 Dosis recomendadas para pacientes adultos con insuficiencia renal

Indicación y régimen de dosis nominal	**Aclaramiento de creatinina [ml/min]**	**Ajuste del régimen de dosis**
Herpes zoster en adultos inmunocompetentes 500 mg tres veces al día durante 7 días	≥ 60 40 a 59 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	500 mg tres veces al día durante 7 días 500 mg dos veces al día durante 7 días 500 mg una vez al día durante 7 días 250 mg una vez al día durante 7 días 250 mg tras cada diálisis durante 7 días
Herpes zoster en adultos inmunocomprometidos 500 mg tres veces al día durante 10 días	≥ 60 40 a 59 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	500 mg tres veces al día durante 10 días 500 mg dos veces al día durante 10 días 500 mg una vez al día durante 10 días 250 mg una vez al día durante 10 días 250 mg tras cada diálisis durante 10 días
Herpes genital en adultos inmunocompetentes – primer episodio del herpes genital 250 mg tres veces al día durante 5 días	≥ 40 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	250 mg tres veces al día durante 5 días 250 mg dos veces al día durante 5 días 250 mg una vez al día durante 5 días 250 mg tras cada diálisis durante 5 días
Herpes genital en adultos inmunocompetentes – tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital 125 mg dos veces al día durante	≥ 20 < 20 Pacientes hemodializados	125 mg dos veces al día durante 5 días 125 mg una vez al día durante 5 días 125 mg tras cada diálisis durante 5 días

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5 días		
Herpes genital en adultos inmunocomprometidos – tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital 500 mg dos veces al día durante 7 días	≥ 40 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	500 mg dos veces al día durante 7 días 500 mg una vez al día durante 7 días 250 mg una vez al día durante 7 días 250 mg tras cada diálisis durante 7 días
Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes 250 mg dos veces al día	≥ 40 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	250 mg dos veces al día 125 mg dos veces al día 125 mg una vez al día 125 mg tras cada diálisis
Supresión del herpes genital en pacientes adultos inmunocomprometidos 500 mg dos veces al día	≥ 40 20 a 39 < 20 Pacientes hemodializados	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día 250 mg una vez al día 250 mg tras cada diálisis

Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis
Dado que una hemodiálisis de 4 h supone una reducción en las concentraciones plasmáticas de penciclovir de hasta el 75%, se debe administrar famciclovir inmediatamente después de la diálisis. El régimen de dosis recomendado en pacientes hemodializados se incluye en la Tabla 1.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere modificación de la posología en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No se requiere modificación de la posología a no ser que haya alteración de la función renal.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de famciclovir en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 5.1 y 5.2.

Forma de administración
Famciclovir puede administrarse con independencia de las comidas (ver sección 5.2)..

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipersensibilidad a penciclovir.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal es necesario un ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.9).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
No se ha estudiado famciclovir en pacientes con insuficiencia hepática grave. La conversión de famciclovir a su metabolito activo penciclovir puede verse afectada en estos pacientes produciendo concentraciones plasmáticas de penciclovir más bajas, con lo que podría disminuir la eficacia de famciclovir.

Uso en el tratamiento de herpes zoster

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La respuesta clínica en concreto, de los pacientes inmunocomprometidos debe ser monitorizada. Ha de considerase el tratamiento antiviral intravenoso cuando la respuesta al tratamiento por vía oral se considere insuficiente.

Pacientes con complicaciones en el herpes zoster, es decir aquellos con implicación de vísceras, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares, deben tratarse con el tratamiento antiviral intravenoso.

Además, los pacientes inmunocomprometidos con zoster oftálmico o aquellos con un alto riesgo de diseminación de la enfermedad e implicación de las vísceras, deben tratarse con antiviral intravenoso.

Transmisión del herpes genital
Se debe advertir a los pacientes que eviten las relaciones sexuales cuando los síntomas están presentesincluso si se ha iniciado el tratamiento con un antiviral. Durante el tratamiento supresor con agentes antivirales, la frecuencia de la eliminación viral se reduce significativamente. Sin embargo, la transmisión todavía es posible. Por tanto, y además del tratamiento con famciclovir, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas de sexo más seguras.

Excipientes

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre famciclovir
No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

El uso concomitante con probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de penciclovir, metabolito activo de famciclovir, por competición en la eliminación. Por ello, en pacientes que reciben 500 mg de famciclovir tres veces al día y a la vez están en tratamiento con probenecid, ha de controlarse la toxicidad. Si los pacientes sienten mareos graves, somnolencia, confusión u otras alteraciones del sistema nervioso central, puede considerase una reducción de la dosis de famciclovir a 250 mg tres veces al día.

Famciclovir necesita de la aldehído oxidasa para convertirse en penciclovir, su metabolito activo. Raloxifeno ha mostrado ser un potente inhibidor de esta enzima *in vitro.* La coadministración con raloxifeno podría afectar a la formación de penciclovir y con ello, la eficacia de famciclovir. Cuando se administre concomitantemente raloxifeno con famciclovir, debe vigilarse la eficacia clínica del tratamiento antiviral.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
No hay datos para avalar recomendaciones especiales en mujeres en edad fértil. Se debe advertir a los pacientes con herpes genital que eviten las relaciones sexuales cuando los síntomas están presentes incluso si se ha iniciado el tratamiento. Se recomienda que los pacientes utilicen prácticas de sexo más seguras (ver sección 4.4).

Embarazo

Existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazo) del uso de famciclovir en mujeres embarazadas. En base a esta información limitada, el análisis acumulativo de casos de embarazos tanto prospectivos como retrospectivos no proporcionó evidencia de que el producto cause algún defecto específico en el feto o anomalía congénita. Los estudios en animales no han mostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos con famciclovir o penciclovir (el metabolito activo de famciclovir).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Famciclovir solo se debe utilizar durante el embarazo cuando los beneficios potenciales del tratamiento superen a los riesgos potenciales

Lactancia

Se desconoce si famciclovir se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que penciclovir se excreta en la leche materna. Si las condiciones de la madre obligan a tratarla con famciclovir, ha de considerarse la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

Los datos clínicos no indican ningún impacto de famciclovir en la fertilidad masculina tras el tratamiento a largo plazo de una dosis oral de 250 mg dos veces al día (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes que experimenten mareos, somnolencia, confusión u otras alteraciones del sistema nervioso central deben abstenerse de conducir o utilizar maquinaria mientras tomen famciclovir.

4.8. Reacciones adversas

Se han comunicado cefaleas y náuseas en los estudios clínicos. Estos efectos adversos fueron generalmente de naturaleza leve o moderada y ocurrieron con una incidencia similar en pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Todas las demás reacciones adversas han sido añadidas posteriormente a la comercialización.

La clasificación por frecuencias de todas las reacciones adversas que se describen a continuación se ha realizado revisando retrospectivamente todos los ensayos clínicos controlados con placebo o con tratamiento activo (n=2326 para famciclovir).
En la siguiente tabla se incluyen las frecuencias estimadas de las reacciones adversas en base a todos los informes espontáneos y a los casos bibliográficos que se han notificado desde que se comercializó famciclovir.
Las reacciones adversas (Tabla 2) se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, definidas como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raras: Trombocitopenia.
Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Estado de confusión (predominantemente en pacientes de edad avanzada)
Raras: Alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.
Frecuentes: Mareos.
Poco frecuentes: Somnolencia (predominantemente en pacientes de edad avanzada).
Frecuencia no conocida: Convulsión*.
Trastornos cardiacos
Raras: Palpitaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Alteración de los análisis de la función hepática.
Raras: Ictericia colestática.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: Choque anafiláctico*, reacción anafiláctica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción cutánea, prurito.
Poco frecuentes: Angioedema (por ejemplo edema facial, edema palpebral, edema periorbital, edema faríngeo), urticaria.
Frecuencia no conocida: Reacciones cutáneas graves* (por ejemplo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica), vasculitis hipersensible*.

* Reacciones adversas al medicamento notificadas durante la experiencia poscomercialización con Famciclovir a partir de informes de casos espontáneos y datos bibliográficos que no han sido notificados en ensayos clínicos. Debido a que estas reacciones adversas al medicamento se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de forma fidedigna, por lo que se categoriza como "frecuencia no conocida".

En resumen, las reacciones adversas notificadas de los ensayos clínicos con pacientes inmunocomprometidos fueron similares a las notificadas en la población inmunocompetente. Náuseas, vómitos y alteración de los análisis de la función hepática fueron notificadas con una mayor frecuencia, especialmente a dosis elevadas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La experiencia de sobredosis con famciclovir es limitada. En el caso de una sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y de soporte según corresponda. En raras ocasiones se ha notificado fallo renal agudo en pacientes con enfermedad renal subyacente en los que la dosis de famciclovir no había sido adecuadamente reducida de acuerdo con el grado de disfunción renal. Penciclovir es dializable; las concentraciones plasmáticas se reducen en aproximadamente el 75% tras 4 horas de hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa.
Código ATC: J05A B09.

Mecanismo de acción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Famciclovir es el profármaco oral de penciclovir. Famciclovir se convierte rápidamente *in vivo* en penciclovir, que tiene actividad *in vitro* contra los virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), varicela zoster (VVZ), virus Epstein-Barr y citomegalovirus.

En varios modelos animales se ha demostrado el efecto antiviral de famciclovir administrado oralmente: este efecto se debe a la conversión *in vivo* a penciclovir. En células infectadas con virus, la timidita quinasa viral (TK) fosforila el penciclovir a la forma monofosfatada que se convierte en penciclovir trifosfato por las quinasas celulares. Este trifosfato inhibe la elongación de la cadena de ADN viral por inhibición competitiva con el trifosfato desoxiguanosina por incorporación en el crecimiento del ADN viral, deteniendo la replicación del ADN viral. El penciclovir trifosfato tiene una vida media intracelular de 10 horas en células infectadas de VHS-1, de 20 horas en células infectadas de VHS-2 y de 7 horas en células infectadas de VVZ, todas ellas desarrolladas en cultivo. En las células no infectadas tratadas con penciclovir, las concentraciones de penciclovir-trifosfato son sólo apenas detectables. Por lo tanto, la probabilidad de toxicidad de las células huésped de mamíferos es baja y es poco probable que las células no infectadas se vean afectadas por concentraciones terapéuticas de penciclovir.

Resistencia

Como en aciclovir, la resistencia a penciclovir se asocia con mutaciones principalmente en el gen de la timidina quinasa (TK) que dan lugar a una deficiencia o alteración de la especificidad al sustrato de esta enzima, y en mucho menor grado se asocia con mutaciones en el gen de la ADN polimerasa. La mayoría de aislados clínicos de VHS y de VVZ resistentes a aciclovir también son resistentes a penciclovir, pero la resistencia cruzada no es universal.
Los resultados de 11 ensayos clínicos mundiales con penciclovir (formulaciones tópicas o intravenosas) o famciclovir en pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos, que incluyen estudios de hasta 12 meses de tratamiento con famciclovir, han mostrado una baja frecuencia total de aislados resistentes a penciclovir: 0,2% (2/913) en pacientes inmunocompetentes y 2,1% (6/288) en pacientes inmunocomprometidos. Los aislados resistentes se encontraron principalmente al inicio del tratamiento o en un grupo placebo, con resistencia que aparece durante o tras el tratamiento con famciclovir o penciclovir solo en dos pacientes inmunocomprometidos.

Eficacia Clínica

En estudios controlados con placebo y activo con pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos con herpes zoster sin complicaciones, famciclovir fue eficaz en la resolución de lesiones. En un ensayo clínico controlado con activo, famciclovir ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del herpes zoster oftálmico en pacientes inmunocompetentes.

La eficacia de famciclovir en pacientes inmunocompetentes con un primer episodio de herpes genital, se ha demostrado en tres estudios controlados con activo. Dos estudios controlados con placebo en pacientes inmunocompetentes y un estudio controlado con activo en pacientes infectados por VIH con herpes genital recurrente mostraron que famciclovir fue eficaz.

Dos estudios controlados con placebo de 12 meses en pacientes inmunocompetentes con herpes genital recurrente, mostraron que los pacientes tratados con famciclovir tuvieron una reducción significativa de las recurrencias en comparación con los pacientes tratados con placebo. Estudios controlados con placebo y estudios no controlados de hasta 16 semanas de duración mostraron que famciclovir fue eficaz en la supresión de herpes genital recurrente en pacientes infectados con VIH; el estudio controlado con placebo mostró que famciclovir disminuye significativamente la proporción de días de eliminación de VHS sintomático y asintomático.

Población pediátrica

Famciclovir en gránulos por vía oral, una fórmula experimental, fue evaluada en 169 pacientes pediátricos de entre 1 mes y ≤12 años de edad. Cien de estos pacientes entre 1 y ≤12 años de edad fueron tratados con gránulos orales de famciclovir (con dosis entre 150 mg a 500 mg) tanto dos veces al día (47 pacientes con infecciones por virus de herpes simples) como tres veces al día (53 pacientes con varicela) diariamente durante 7 días. Los 69 pacientes restantes (18 pacientes entre 1 y ≤12 meses, 51 pacientes entre 1 y ≤12

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

años) participaron en estudios de seguridad y farmacocinética a dosis única utilizando gránulos orales de famciclovir (dosis entre 25mg y 500 mg). Se seleccionaron dosis de famciclovir en función del peso para proporcionar exposiciones sistémicas de penciclovir similares a las exposiciones sistémicas de penciclovir observadas en adultos después de la administración de 500 mg de famciclovir. Ninguno de estos estudios incluía un grupo de control; por tanto no es posible una conclusión en cuanto a la eficacia de estos regímenes estudiados. El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos. Sin embargo, la exposición sistémica al fármaco en niños menores de 6 meses de edad fue baja, lo que impide cualquier evaluación de seguridad de famciclovir en este grupo de edad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Absorción

Famciclovir es el profármaco oral de penciclovir, compuesto con actividad antiviral. Tras la administración oral, famciclovir se absorbe rápida y extensamente y se convierte en penciclovir. La biodisponibilidad de penciclovir tras la administración oral de famciclovir fue del 77%. Tras la administración de una dosis oral de 125 mg, 250 mg, 500 mg y 750 mg de famciclovir, la concentración plasmática máxima media de penciclovir fue de 0,8 microgramos/ml, 1,6 microgramos/ml, 3,3 microgramos/ml y 5,1 microgramos/ml, respectivamente, en un tiempo medio de 45 minutos después de la dosis.

Las curvas de concentración plasmática-tiempo de penciclovir son similares después de una dosis única y repetida (tres veces al día y dos veces al día), lo que indica que no hay acumulación de penciclovir tras dosis repetidas con famciclovir.

El alcance de la disponibilidad sistémica (AUC) de penciclovir a partir de famciclovir oral, no se ve afectada por los alimentos.

Distribución
Penciclovir y su precursor 6-deoxi se unen poco a proteínas plasmáticas (< 20%).

Metabolismo y eliminación
Famciclovir se elimina principalmente como penciclovir y su precursor 6-deoxi, los cuales se excretan en la orina. No se ha detectado famciclovir inalterado en orina. La secreción tubular contribuye a la eliminación renal del penciclovir.

La semivida plasmática terminal de penciclovir tras una administración única y repetida con famciclovir, es de aproximadamente 2 horas.

En los ensayos preclínicos se ha demostrado que no posee potencial para la inducción de las enzimas del citocromo P450 e inhibición de la CYP3A4.

Características en poblaciones especiales
Pacientes con infección por herpes zoster
La infección por herpes zoster sin complicaciones no altera significativamente la farmacocinética de penciclovir, determinada tras la administración oral de famciclovir. La semivida plasmática terminal de penciclovir en pacientes con herpes zoster fue de 2,8 h y 2,7 h, respectivamente, tras una dosis única y repetida de famciclovir.

Pacientes con insuficiencia renal
El aclaramiento plasmático aparente, el aclaramiento renal, y la constante de la velocidad de eliminación plasmática de penciclovir disminuyeron linealmente con reducciones en la función renal, después de dosis únicas y repetidas. Es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática leve y moderada no afecta al alcance de la disponibilidad sistémica de penciclovir tras la administración oral de famciclovir. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética de penciclovir en pacientes con insuficiencia hepática grave. La conversión de famciclovir en el metabolito activo, penciclovir, puede verse afectada en estos pacientes, dando concentraciones plasmáticas de penciclovir menores y por tanto, un descenso de la eficacia de famciclovir.

Población pediátrica
Dosis orales repetidas de famciclovir (250 o 500 mg tres veces al día) en pacientes pediátricos (6-11 años) infectados con hepatitis B no tuvo efectos notables en la farmacocinética de penciclovir comparado con los datos de dosis única. No se produjo acumulación de penciclovir.

En niños (1-12 años) con infección por virus de herpes simple o varicela administrando dosis únicas orales de famciclovir (ver sección 5.1), el aclaramiento aparente de penciclovir aumentó con el peso corporal de forma no linear. La vida media de eliminación plasmática de penciclovir tiende a disminuir con edades decrecientes, de una media de 1,6 horas en pacientes de 6-12 años de edad a 1,2 horas en pacientes de 1 a menos de 2 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
Basado en comparaciones de estudios cruzados, el AUC media de penciclovir fue del 30% aproximadamente más elevada y el aclaramiento renal de penciclovir fue del 20% aproximadamente más bajo después de la administración oral de famciclovir en voluntarios de edad avanzada (65-79 años) comparado con voluntarios más jóvenes. En parte, estas diferencias pueden ser debidas a diferencias en la función renal entre los dos grupos de edad. No se recomienda ajuste de dosis basado en la edad, a menos que la función renal esté alterada (ver sección 4.2).

Sexo
Se han notificado pequeñas diferencias en el aclaramiento renal de penciclovir entre hombres y mujeres y se atribuyeron a las diferencias de sexo en la función renal. No se recomienda ajuste de dosis en base a la diferencia de sexo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general
Los estudios de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas no revelaron riesgos especiales para los humanos.

Genotoxicidad
No se encontró que famciclovir fuese genotóxico en una serie general de ensayos *in vivo* e *in vitro*, diseñados para detectar mutación génica, daño cromosómico y daño reparable de ADN. Se ha mostrado que penciclovir, al igual que otras sustancias de esta clase, causa mutaciones/ aberraciones cromosómicas en los linfocitos en humanos y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y a concentraciones de como mínimo 25 veces a 100 veces superiores respectivamente a la concentración máxima alcanzada en el plasma humano tras una dosis oral única de famciclovir de 1500 mg. Penciclovir dio negativo en el test de Ames bacteriano y no hubo ninguna evidencia in vitro de incremento de reparación de ADN.

Penciclovir causó un aumento de la incidencia de micronúcleos en la médula ósea in vivo de ratón cuando se administró por vía intravenosa a dosis altamente tóxicas para la médula ósea (≥ 500 mg/kg correspondientes a ≥ 810 veces la dosis máxima en humanos basada en la conversión del área de superficie corporal).

Carcinogenicidad
A dosis altas en ratas hembra, se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinoma mamario, un tumor frecuente en el tipo de rata utilizada en el estudio de carcinogenicidad. No hubo efecto en la incidencia de neoplasia en ratas macho tratadas a dosis de hasta 240 mg/kg/día (correspondiente a una dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

equivalente en humanos de 38,4 mg/kg o 1,3 veces la dosis diaria total recomendada más alta de 1500 mg de famciclovir o un paciente de 50 kg de peso corporal) o en ratones de cualquier sexo a dosis de hasta 600 mg/kg/día (correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 48 mg/kg o 1,6 veces la dosis diaria total recomendada más alta).

Toxicidad para la reproducción
Se han observado alteraciones en la fertilidad (que incluyen cambios histopatológicos en los testículos, morfología alterada del esperma, reducción de la concentración y motilidad del esperma y fertilidad reducida) en ratas macho que recibían 500 mg/kg/día durante 10 semanas (correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 80 mg/kg o 2,7 veces la dosis diaria total recomendada más alta). Además, se observó toxicidad testicular en los estudios de toxicidad general. Éste hallazgo fue reversible y también se ha observado con otras sustancias de esta clase. Los estudios en animales no indican ningún efecto negativo sobre la fertilidad de la hembra a dosis de hasta 1000 mg/kg/día (correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 160 mg/kg o 5,3 veces la dosis diaria total recomendada más alta).

Los estudios de desarrollo embriofetal no mostraron ninguna evidencia de reacciones adversas a dosis orales de famciclovir y dosis intravenosas de penciclovir correspondientes a 0,7 veces hasta 5,3 veces la dosis diaria total recomendada más alta de famciclovir.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Celulosa microcristalina E460
Sílice coloidal anhidra E551
Almidón glicolato sódico (Tipo A) de patata
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento peculiar:
Dióxido de titanio E 171
Polidextrosa E1200
Hipromelosa E464
Triacetina E1518
Macrogol 8000

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con blísteres blanco opacos de PVC/PE/Aclar-Aluminio.
Comprimidos de 125 mg: 1, **10**, 21 y 30 comprimidos recubiertos con película. Envases clínicos de 50 (50 x 1) comprimidos recubiertos con película.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos de 250 mg: 1, 12, 14, 15, 20, **21**, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película.
Envases clínicos de 50 (50 x 1) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Famciclovir 125 mg: 69.340
Famciclovir 250 mg: 69.341

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2007/Octubre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios