

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Valaciklovir Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida, hidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

500-miligramske filmsko obožene tablete:

bele do belkaste bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule z oznakama "VC 500" na eni strani in "G" na drugi.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Zdravilo Valaciklovir Mylan je indicirano za zdravljenje herpesa zostra (pasovca) in oftalmičnega zostra pri imunokompetentnih odraslih (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Valaciklovir Mylan je indicirano za zdravljenje herpesa zostra pri odraslih bolnikih z blago do zmerno imunosupresijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

Zdravilo Valaciklovir Mylan je indicirano:

- za zdravljenje in supresijo okužb kože in sluznic s HSV, kar vključuje tudi
  - zdravljenje prve epizode genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih in odraslih z oslabljenim imunskim odzivom
  - ponavljajoči se genitalni herpes pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih in odraslih z oslabljenim imunskim odzivom
  - supresijo ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih in odraslih z oslabljenim imunskim odzivom.
- za zdravljenje in supresijo ponavljajočih se očesnih okužb s HSV (glejte poglavje 4.4)

Klinične študije so bile opravljene samo pri bolnikih, okuženih s HSV in oslabljenim imunskim odzivom zaradi okužbe z virusom HIV (glejte poglavje 5.1).

Okužbe s citomegalovirusom (CMV)

Zdravilo Valaciklovir Mylan je indicirano za profilakso okužb s citomegalovirusom (CMV) in z njimi povezanimi boleznimi, še posebno po presaditvi organa pri odraslih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster in oftalmični zoster

Bolnikom je potrebno svetovati, da začnejo z zdravljenjem čim prej po diagnozi okužbe s herpes zoster. Ni podatkov o pričetku zdravljenja po več kot 72 urah po pojavu izpuščaja zoster.

Imunokompetentni odrasli

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan pri imunokompetentnih bolnikih je 1000 mg trikrat dnevno sedem dni (celokupni dnevni odmerek je 3000 mg). Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

#### Odrasli z oslabiljenim imunskim odzivom

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan pri bolnikih z oslabiljenim imunskim odzivom je 1000 mg trikrat dnevno najmanj sedem dni (celokupni dnevni odmerek je 3000 mg) in dva dni po nastanku krast na lezijah. Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

Pri bolnikih z oslabiljenim imunskim odzivom se protivirusno zdravljenje priporoča v času enega tedna po nastanku mehurčkov ali kadarkoli pred popolnim nastankom krast na lezijah.

#### Zdravljenje okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih ( $\geq 12$ let)

##### Imunokompetentni odrasli in mladostniki ( $\geq 12$ let)

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan je 500 mg dvakrat dnevno (celokupni dnevni odmerek je 1000 mg). Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

Pri ponavljajočih se epizodah naj zdravljenje traja tri do pet dni. Pri začetnih epizodah, ki so lahko hujše, je lahko potrebno zdravljenje podaljšati na deset dni. Odmerjanje naj se začne takoj, ko je to mogoče. Pri ponavljajočih se epizodah herpes simplexa je najbolje začeti v prodromskem obdobju ali takoj po pojavu prvih znakov in simptomov. Zdravilo Valaciklovir Mylan lahko prepreči nastanek lezij, če ga bolnik vzame ob prvih znakih in simptomih ponovitve okužbe s HSV.

##### Labialni herpes

Za učinkovito zdravljenje labialnega herpesa (herpes na ustnicah) pri odraslih in mladostnikih je odmerek zdravila Valaciklovir Mylan 2000 mg dvakrat dnevno en dan. Drugi odmerek je potrebno zaužiti približno 12 ur (ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku. Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Pri tem režimu odmerjanja zdravljenje ne sme trajati več kot en dan, saj daljše zdravljenje ni pokazalo dodatne klinične koristi. Z zdravljenjem pričnemo ob pojavu prvega simptoma herpesa na ustnicah (npr. ščemenje, srbenje ali pekoč občutek).

##### Odrasli z oslabiljenim imunskim odzivom

Za zdravljenje HSV pri bolnikih z oslabiljenim imunskim odzivom je odmerek zdravila Valaciklovir Mylan 1000 mg dvakrat dnevno najmanj 5 dni, po predhodni oceni resnosti kliničnega stanja in imunološkega statusa bolnika. Pri začetnih epizodah, ki so lahko hujše, se lahko zdravljenje podaljša na deset dni. Odmerjanje se naj začne čim prej, ko je to mogoče. Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Za doseg maksimalnega kliničnega učinka je potrebno z zdravljenjem začeti v roku 48 ur. Priporočljiv je strog nadzor razvoja lezij.

#### Supresija ponovitev okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in bolnikih ( $\geq 12$ let)

##### Imunokompetentni odrasli in mladostniki ( $\geq 12$ let)

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan je 500 mg enkrat dnevno. Nekateri bolniki z zelo pogostimi ponovitvami ( $\geq 10$ /leto ob odsotnosti zdravljenja) imajo lahko dodatne koristi, če se dnevni odmerek 500 mg razdeli na dva enaka odmerka (250 mg dvakrat dnevno). Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Zdravljenje je potrebno ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih terapije.

##### Odrasli z oslabiljenim imunskim odzivom

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan je 500 mg dvakrat dnevno. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Zdravljenje je potrebno ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih terapije.

#### Profilaksa citomegalovirusne okužbe (CMV) in boleznih pri odraslih in mladostnikih ( $\geq 12$ let)

Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan je 2000 mg štirikrat dnevno, ki ga je potrebno uvesti čim prej po presaditvi. Odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Trajanje zdravljenja je običajno 90 dni, pri bolnikih z visokim tveganjem pa ga bo morda potrebno podaljšati.

## Posebne skupine bolnikov

### Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila Valaciklovir Mylan pri otrocih, starih manj kot 12 let, ni bila ocenjena.

### Starejši bolniki

Pri starejših je potrebno upoštevati možno okvaro ledvic in temu ustrezno prilagoditi odmerek (glejte Okvara ledvic spodaj). Potrebno je vzdrževati primerno hidracijo.

### Bolniki z okvaro ledvic

Pri predpisovanju zdravila Valaciklovir Mylan bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Potrebno je vzdrževati primerno hidracijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno odmerek zdravila Valaciklovir Mylan zmanjšati, kot je prikazano v spodnji tabeli 1.

Bolniki na občasni hemodializi morajo dobiti odmerek zdravila Valaciklovir Mylan po opravljeni hemodializi. Očistek kreatinina je potrebno pogosto spremljati, še posebej v obdobjih hitrega spreminjanja ledvične funkcije, npr. takoj po transplantaciji ali vsaditvi ledvice. Odmerek zdravila Valaciklovir Mylan je potrebno ustrezno prilagoditi.

### Bolniki z okvaro jeter

Študije s 1000 mg odmerkom valaciklovirja pri odraslih bolnikih so pokazale, da prilagajanje odmerka ni potrebno pri blagi ali zmerni cirozi (ohranjeno sintezno delovanje jeter). Farmakokinetični podatki pri odraslih bolnikih z napredovano cirozo (okvarjeno sintezno delovanje jeter in znaki portosistemskega šanta) ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka; vendar je kliničnih izkušenj malo. Glede večjih odmerkov (4000 mg ali več na dan) glejte poglavje 4.4.

**Tabela 1: ODMERJANJE ZDRAVILA PRI OKVARI LEDVIC**

Terapevtska indikacija	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja <sup>a</sup>
<b>Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)</b>		
<i>Zdravljenje herpes zostra (pasovca)</i>	≥ 30	1000 mg trikrat dnevno
Pri imunokompetentnih odraslih in odraslih z oslabljenim imunskim odzivom	30 do 49	1000 mg dvakrat dnevno
	10 do 29	1000 mg enkrat dnevno
	10	500 mg enkrat dnevno
<b>Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)</b>		
<i>Zdravljenje okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30	500 mg dvakrat dnevno
	< 30	500 mg enkrat dnevno
- odrasli z oslabljenim imunskim odzivom	≥ 30	1000 mg dvakrat dnevno
	< 30	1000 mg enkrat dnevno
<i>Zdravljenje labialnega herpesa (herpes na ustnicah) pri odraslih in mladostnikih z oslabljenim imunskim odzivom (alternativni 1-dnevni režim)</i>	≥ 50	2000mg dvakrat dnevno
	30 do 49	1000 mg dvakrat dnevno
	10 do 29	500 mg dvakrat dnevno
	< 10	500 mg enkratni odmerek
<i>Supresija okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30	500 mg enkrat dnevno <sup>b</sup>
	< 30	250 mg enkrat dnevno
- odrasli z oslabljenim imunskim odzivom	≥ 30	500 mg dvakrat dnevno
	< 30	500 mg enkrat dnevno
<b>Citomegalovirusne (CMV) okužbe</b>		
<i>Profilaksa CMV pri presaditvi organov pri odraslih in mladostnikih</i>	≥ 75	2000 mg štirikrat dnevno
	50 do < 75	1500 mg štirikrat dnevno
	25 do < 50	1500 mg trikrat dnevno
	10 do < 25	1500 mg dvakrat dnevno
	< 10 ali na dializi	1500 mg enkrat dnevno

<sup>a</sup> Bolniki na občasni hemodializi naj dobijo odmerek po opravljeni dializi na dan dialize.

<sup>b</sup> Za supresijo HSV pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom z anamnezo ≥10 ponovitev/leto se lahko dosežejo boljši rezultati z 250 mg dvakrat dnevno.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, aciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Stanje hidracije

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za dehidracijo, je treba vzdrževati dobro hidriranost organizma, kar še posebno velja za starejše bolnike.

#### Moteno delovanje ledvic in starejši bolniki

Aciklovir se izloča preko ledvic, zato je pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic treba zmanjšati odmerke valaciklovirja (glejte poglavje 4.2). Starejši bolniki imajo lahko moteno delovanje ledvic, zato je pri zdravljenju bolnikov te skupine treba upoštevati ustrezno zmanjšanje odmerka. Tako pri starejših bolnikih kot pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic obstaja povečano tveganje za nevrološke neželene učinke, zato je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebitne znake takih učinkov. Po podatkih iz opisanih primerov so bile te reakcije po prekinitvi zdravljenja večinoma reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

#### Uporaba večjih odmerkov valaciklovirja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali po presaditvi jeter

Ni podatkov o uporabi večjih odmerkov valaciklovirja (4000 mg ali več na dan) pri bolnikih z boleznimi jeter. Specifične študije z valaciklovirjem pri presaditvi jeter niso bile opravljene, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost pri predpisovanju dnevni odmerkov, večjih od 4000 mg.

#### Uporaba pri zdravljenju herpes zostra

Klinični odgovor je potrebno skrbno spremljati, še posebej pri bolnikih z oslabiljenim imunskim odzivom. V primeru, ko odgovor na peroralno terapijo ni zadosten, je potrebno razmisliti o uvedbi intravenske protivirusne terapije.

Bolnike z zapleti herpes zostra, bolnike z mehurčki, diseminiranim herpes zostrom, motoričnimi nevropatijami, encefalitisom in možganskožilnimi zapleti, je potrebno zdraviti z intravensko protivirusno terapijo.

Prav tako je potrebno bolnike z oslabiljenim imunskim odzivom z oftalmičnim zostrom ali tiste z visokim tveganjem za diseminacijo bolezni in pri katerih so vključeni visceralni organi zdraviti z intravensko protivirusno terapijo.

#### Prenosljivost genitalnega herpesa

Bolnikom je potrebno svetovati, da se med prisotnostjo simptomov izogibajo spolnim odnosom, čeprav so že začeli s protivirusnim zdravljenjem. Med supresivnim protivirusnim zdravljenjem je pogostnost virusnih izbruhov pomembno zmanjšana, vendar je nevarnost prenosa še vedno prisotna. Zato je poleg zdravljenja z valaciklovirjem priporočljivo varnejše spolno vedenje bolnikov.

#### Uporaba pri očesnih okužbah s HSV

Pri teh bolnikih je potrebno klinični odgovor skrbno spremljati. V primeru, ko odgovor na peroralno terapijo najverjetneje ne bo zadosten, je potrebno razmisliti o uvedbi intravenske protivirusne terapije.

#### Uporaba pri CMV okužbah

Podatki o učinkovitosti valaciklovirja pri bolnikih s presajenimi organi (~200) in visokim tveganjem za CMV bolezen (npr. darovalec CMV-pozitiven/prejemnik CMV negativen ali uporaba uvodne terapije z antitumocitnim globulinom) so pokazali, da je uporaba valaciklovirja upravičena le v primerih, ko iz varnostnih razlogov ni možna uporaba valganciklovirja ali ganciklovirja.

Višji odmerki valaciklovirja, ki so potrebni pri profilaksi CMV, lahko privedejo do pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov, vključno z motnjami CŽS, kot so bili opaženi pri nižjih odmerkih, predpisanih za druge indikacije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je potrebno skrbno spremljati glede sprememb v ledvični funkciji in odmerke ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Potrebna je previdnost pri kombinaciji valaciklovirja z nefrotoksičnimi zdravili, še posebej pri osebah z okvarjeno ledvično funkcijo in zahteva redno spremljanje ledvične funkcije. To se nanaša na sočasno uporabo z aminoglikozidi, organskimi spojinami s platino, jodirnimi kontrastnimi sredstvi, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom in takrolimusom.

Aciklovir se v glavnem izloča v nespremenjeni obliki v urin z aktivno ledvično tubulno sekrecijo. Po zaužitju 1000 mg valaciklovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja za okrog 20 % in povečata AUC aciklovirja za okrog 45 %, ker zmanjšata aktivno ledvično sekrecijo aciklovirja. Pri sočasni uporabi cimetidina in probenecida skupaj z valaciklovirjem se poveča AUC aciklovirja za okrog 65 %. Druga zdravila (vključno s tenofovirjem) uporabljena sočasno, ki tekmujejo za aktivno tubulno sekrecijo ali jo inhibirajo, lahko s tem mehanizmom zvišajo koncentracijo aciklovirja. Podobno lahko uporaba valaciklovirja zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljene učinkovine.

Pri bolnikih, ki so izpostavljeni višjim koncentracijam aciklovirja, ki izvira iz valaciklovirja (npr. pri odmerkih za zdravljenje zostra ali profilakso CMV), je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravil, ki zavirajo aktivno ledvično tubulno sekrecijo.

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata (imunosupresivno zdravilo, ki se uporablja po presaditvah) sta se povečali tako plazemska AUC aciklovirja kot plazemska AUC neaktivnega presnovka mofetilmikofenolata. Pri zdravih prostovoljcih ni bilo opaženih sprememb v doseženih najvišjih koncentracijah ali AUC pri sočasni uporabi valaciklovirja in mofetilmikofenolata. Klinične izkušnje z uporabo te kombinacije so omejene.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

V registrih nosečnosti je o uporabi valaciklovirja med nosečnostjo na voljo omejeno število podatkov ter manjše število podatkov o uporabi aciklovirja med nosečnostjo (dokumentirani so izidi nosečnosti pri ženskah, ki so bile izpostavljene valaciklovirju ali peroralnemu oziroma intravenskemu aciklovirju (aktivni presnovek valaciklovirja); 111 oz. 1246 izidov (29 oz. 756 izpostavljenih med prvim trimestrom nosečnosti). Pomarketiške izkušnje ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih ne kažejo vpliva valaciklovirja na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Valaciklovir se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če potencialna korist odtehta potencialno tveganje.

#### Dojenje

Aciklovir, glavni presnovek valaciklovirja, se izloča v materino mleko. Vendar se pri terapevtskih odmerkih valaciklovirja ne pričakuje učinkov na dojene novorojenčke/otroke, ker je odmerek, ki ga zaužije otrok, manjši od 2 % terapevtskega odmerka intravensko apliciranega aciklovirja za zdravljenje neonatalnega herpesa (glejte poglavje 5.2). Valaciklovir je potrebno med dojenjem uporabljati previdno in samo takrat, ko je klinično indiciran.

#### Plodnost

Valaciklovir pri peroralni uporabi pri podganah ni vplival na plodnost. Pri velikih parenteralnih odmerkih aciklovirja so pri podganah in psih opazili testikularno atrofijo in spermatogenezo. Študije plodnosti pri ljudeh z valaciklovirjem niso bile opravljene, vendar po 6 mesecih zdravljenja z odmerki od 400 do 1000 mg aciklovirja dnevno pri 20 bolnikih niso poročali o spremembah v številu, gibljivosti ali morfologiji semenčic.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je potrebno upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Valaciklovir Mylan. Prav tako ni mogoče napovedati škodljivega vpliva na te aktivnosti iz farmakologije zdravilne učinkovine.

### **4.8 Neželeni učinki**

Najbolj pogosta neželena učinka, o katerih so bolniki, zdravljeni z valaciklovirjem poročali pri vsaj eni indikaciji v kliničnih preskušanjih, sta bila glavobol in navzea. Bolj resni neželeni učinki, kot so trombotični trombocitopenični purpura/hemolitični uremični sindrom, akutna odpoved ledvic in nevrološke motnje, so podrobneje opisani v drugih poglavjih.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti.

Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti za klasifikacijo neželenih učinkov:

<i>zelo pogosti</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>pogosti</i>	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<i>občasni</i>	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
<i>redki</i>	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
<i>zelo redki</i>	( $< 1/10.000$ )

Za določitev kategorij pogostnosti neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki iz kliničnih študij, če je bila v študijah odkrita povezava z valaciklovirjem.

Za določitev pogostnosti neželenih učinkov določenih iz pomarketiških izkušenj, ki niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih, je bila uporabljena najbolj konzervativna metoda določitve vrednosti ("pravilo treh"). Pri neželenih učinkih iz pomarketiških izkušenj, kjer je bila odkrita povezava z valaciklovirjem in so bili ti opaženi tudi v kliničnih preskušanjih, je bila za določitev pogostnosti uporabljena incidenca iz študije. Podatkovna baza o varnosti iz kliničnih preskušanj temelji na 5855 osebah, izpostavljenih valaciklovirju v kliničnih preskušanjih, ki pokrivajo več indikacij (zdravljenje herpes zostra, zdravljenje/supresija genitalnega herpesa in zdravljenje herpesa na ustnicah).

#### Podatki iz kliničnih študij

Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol
Bolezni prebavil	

Pogosti:	navzea
----------	--------

Podatki iz poročil iz obdobja trženja

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	levkopenija, trombocitopenija. O levkopeniji so v glavnem poročali pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom.
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	anafilaksija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	zmedenost, halucinacije, agitacija
Redki:	psihotični simptomi, delirij
Bolezni živčevja	
Pogosti:	omotica
Občasni:	zmanjšana stopnja zavesti, tremor
Redki:	ataksija, disartrija, konvulzije, encefalopatija, koma  Nevrološke motnje, včasih hude, so lahko povezane z encefalopatijo in vključujejo zmedenost, agitacijo, konvulzije, halucinacije, komo. Ti dogodki so na splošno reverzibilni in se običajno pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali z drugimi predispozicijami (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki za profilakso okužbe s CMV po presaditvi prejemajo visoke odmerke (8 g dnevno) valaciklovirja, pogosteje prihaja do nevroloških motenj, kot pri nižjih odmerkih pri drugih indikacijah.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja
Bolezni prebavil	
Pogosti:	bruhanje, driska
Občasni:	nelagodje v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	reverzibilno povečanje vrednosti testov jetrnih funkcij (npr. bilirubin, jetrni encimi)
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaji vključno s fotosenzitivnostjo, pruritus
Občasni:	utrikarija
Redki:	angioedem
Bolezni ledvic in sečil	
Občasni:	bolečine v ledvicah, hematurija (pogosto povezana z ostalimi motnjami delovanja ledvic)
Redki:	okvara ledvic, akutna ledvična odpoved (še posebej pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki prejemajo višje odmerke od priporočenih).

	<p>Bolečine v ledvicah so lahko povezane z ledvično odpovedjo.</p> <p>Poročali so tudi o intratubularni precipitaciji kristalov aciklovirja v ledvicah. Med zdravljenjem je potrebno skrbeti za zadosten vnos tekočine (glejte poglavje 4.4).</p>
--	---

#### Dodatne informacije pri posebnih skupinah bolnikov

Poročali so o primerih oslabiljenega delovanja ledvic, mikroangiopatične hemolitične anemije in trombocitopenije (včasih v kombinaciji) pri odraslih bolnikih s hudo oslabiljenim imunskim odzivom, zlasti pri tistih z napredovano okužbo z virusom HIV, ki so v kliničnih preskušanjih dolga obdobja dobivali velike odmerke (8000 mg na dan) valaciklovirja. To so opažali tudi pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni z valaciklovirjem in so imeli ista osnovna ali spremljajoča stanja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli prevelike odmerke valaciklovirja, so poročali o akutni ledvični odpovedi in nevroloških simptomih, ki vključujejo zmedenost, halucinacije, agitacijo, zmanjšano stopnjo zavesti in komo. Pojavita se lahko tudi navzea in bruhanje. Potrebna je previdnost, da ne bi prišlo do nenamernega zaužitja prevelikega odmerka. V večini primerov prevelikega odmerjanja je šlo za bolnike z motenim delovanjem ledvic in starejše bolnike, ki so jemali ponavljajoče prevelike odmerke, ki niso bili ustrezno zmanjšani.

#### Obravnava

Bolnike je potrebno natančno opazovati glede znakov toksičnosti. Hemodializa znatno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi in je tako ena izmed možnosti zdravljenja v primeru simptomatskega prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB11

#### Mehanizem delovanja:

Protivirusno zdravilo valaciklovir je L-valinski ester aciklovirja. Aciklovir je analog purinskega (gvaninskega) nukleozida.

Pri človeku se valaciklovir (verjetno z encimom valaciklovir hidrolazo) hitro in skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin.

Aciklovir je specifičen zaviralec herpes virusov, ki *in vitro* deluje proti virusom herpes simpleks (HSV) tipa 1 in 2, virusu varicella zoster (VZV), citomegalovirusu (CMV), virusu Epstein-Barr (EBV) in humanemu herpes virusu 6 (HHV-6). Aciklovir po fosforilaciji v aktivno obliko aciklovir trifosfat zavira sintezo DNA virusa herpesa.



Za prvo stopnjo fosforilacije je potrebna aktivnost virusno specifičnega encima. Pri virusih HSV, VZV in EBV je to virusni encim timidin-kinaza (TK), ki se nahaja le v z virusom okuženih celicah. Pri CMV pa je selektivnost vsaj deloma ohranjena s fosforilacijo, ki poteka preko fosfotransferaznega genskega produkta UL97. Selektivnost aciklovirja je v veliki meri pojasnjena s tem, da je za njegovo aktivacijo potreben specifični virusni encim.

Proces fosforilacije (konverzija monofosfata v trifosfat) zaključijo celične kinaze. Aciklovir trifosfat kompetitivno zavira virusno DNA polimerazo, posledica vgradnje tega nukleozidnega analoga pa je dokončna prekinitev verige, zaustavitev sinteze virusne DNA in tako zaustavitev replikacije virusa.

### Farmakodinamski učinki

Odpornost na aciklovir je običajno posledica fenotipsko izraženega pomanjkanja timidin-kinaze, posledično pa je virus, v naravnem gostitelju bistveno na slabšem. Zmanjšana občutljivost za aciklovir je bila opisana kot posledica blagih sprememb bodisi virusne timidin-kinaze bodisi DNA polimeraze. Virulenca takšnih variant je podobna virulenci divjega tipa virusa.

Spremljanje kliničnih izolatov HSV in VZV pri bolnikih, ki so prejeli aciklovir bodisi terapevtsko bodisi profilaktično, je pokazalo, da so pri imunokompetentnih bolnikih virusi z zmanjšano senzitivnostjo za aciklovir izjemno redki. Občasno se odkrijejo le pri bolnikih, z zelo oslabljenim imunskim odzivom, npr. bolniki po presaditvi organa ali kostnega mozga, bolniki s kemoterapijo zaradi rakavih obolenj in ljudje, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Okužba z virusom varicella zoster

Zdravilo Valaciklovir Mylan pospešuje odpravo bolečine: zmanjšuje trajanje in delež bolnikov z bolečino povezano z zosterom, ki vključuje akutno in pri bolnikih, starejših od 50 let, tudi postherpetično nevralgijo. Zdravilo Valaciklovir Mylan zmanjša nevarnost za očesne komplikacije pri oftalmičnem zostru.

Intravenska terapija se splošno uporablja kot standard za zdravljenje zostra pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom; vendar omejeni podatki kažejo klinično korist valaciklovirja pri zdravljenju okužb z VZV (herpes zoster) pri nekaterih bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom, vključno s tistimi z rakom čvrstih organov, HIV, avtoimunskimi boleznimi, limfomi, levkemijo in pri presaditvi matičnih celic.

#### Okužba z virusom herpes simpleks

Za očesne okužbe s HSV se valaciklovir predpisuje glede na ustrezne smernice zdravljenja.

Študije zdravljenja in supresije genitalnega herpesa z valaciklovirjem so izvedli pri bolnikih, okuženih s HIV/HSV, s srednjo vrednostjo števila celic CD4 ob izhodišču  $> 100$  celic/mm<sup>3</sup>. Valaciklovir 500 mg dvakrat dnevno je bil pri supresiji simptomatskih ponovitev bolj učinkovit kot valaciklovir 1000 mg enkrat dnevno. Pri zdravljenju ponovitev, je bil glede na trajanje epizod herpesa valaciklovir 1000 mg dvakrat dnevno primerljiv s peroralnim aciklovirjem 200 mg petkrat dnevno. Valaciklovirja niso preučevali pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo.

Dokumentirana je učinkovitost valaciklovirja za zdravljenje drugih okužb kože s HSV. Valaciklovir se je izkazal kot učinkovit za zdravljenje labialnega herpesa (herpesa na ustnicah), mukozitisa kot posledice kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije HSV na obrazni površini in herpesa gladiatorum. Glede na pretekle izkušnje z aciklovirjem, je valaciklovir enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multiformega eritema, herpetičnega ekcema in herpetičnih mehurčkov.

Valaciklovir dokazano zmanjšuje nevarnost prenosa genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih pri uporabi supresivne terapije v kombinaciji z varnejšim spolnim vedenjem. Dvojno slepa s placebom nadzorovana študija je bila izvedena pri 1484 imunokompetentnih heteroseksualnih odraslih parih, diskordantnih glede okužbe s HSV-2. Rezultati so pokazali pomembno zmanjšanje nevarnosti prenosa: 75 % (simptomatska pridobitev HSV-2), 50 % (HSV-2 serokonverzija) in 48 % (celokupna pridobitev HSV-2) za valaciklovir v primerjavi s placebom. Med osebami, ki so sodelovale v podštudiji izločanja virusov, je valaciklovir značilno zmanjšal izločanje za 73 % v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.4 za dodatne informacije o zmanjšanju prenosa).

Okužbe s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4)

Profilaksa CMV z valaciklovirjem pri osebah po presaditvi organa (ledvica, srce) zmanjša pojav akutne zavrnitve presadka, oportunističnih okužb in drugih okužb s herpes virusi (HSV, VZV). Direktnih primerjalnih študij z valganciklovirjem za določitev optimalne terapevtske obravnave pri bolnikih s presajenim organom ni.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**Absorpcija

Valaciklovir je predzdravilo aciklovirja. Biološka uporabnost aciklovirja iz valaciklovirja je približno 3,3 do 5,5-krat večja od v preteklosti opažene za peroralni aciklovir. Po zaužitju se valaciklovir dobro absorbira in se hitro ter skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin. Pretvorba verjetno poteka pod vplivom encima, ki je bil izoliran iz humanih jeter in je poznan kot valaciklovir hidrolaza. Biološka uporabnost aciklovirja v 1000 mg odmerku valaciklovirja je 54 % in se s sočasnim uživanjem hrane ne zmanjša. Farmakokinetika valaciklovirja ni sorazmerna z odmerkom. Stopnja in obseg absorpcije padata s povečevanjem odmerka, kar vodi v manj kot sorazmerno povečanje  $C_{max}$  v razponu terapevtskih odmerkov in zmanjšano biološko uporabnostjo pri odmerkih nad 500 mg. Ocene farmakokinetičnih (PK) parametrov aciklovirja po dajanju enkratnih odmerkov 250 mg do 2000 mg valaciklovirja zdravim osebam z normalno ledvično funkcijo so prikazane spodaj.

PK parameter aciklovirja		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
$C_{max}$	mikrogrami/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$t_{max}$	ure (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.mikrogrami/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{max}$  = najvišja koncentracija;  $t_{max}$  = čas do doseganja najvišje koncentracije; AUC = površina pod krivuljo koncentracija-čas. Vrednosti za  $C_{max}$  in AUC označuje srednja vrednost ± standardna deviacija. Vrednosti za  $t_{max}$  označuje srednja vrednost in razpon.

Najvišje koncentracije valaciklovirja v plazmi, ki znašajo le 4 % koncentracij aciklovirja, se v povprečju pojavijo od 30 do 100 minut po prejemu odmerka, 3 ure po prejemu odmerka pa se zmanjšajo na ali pod mejo merljivosti. Farmakokinetika valaciklovirja in aciklovirja je podobna tako po enkratnem odmerku kot po večkratnih odmerkih. Pri peroralnem odmerjanju valaciklovirja, okužbe z virusom herpes zoster, herpes simpleks in HIV znatneje ne spremenijo farmakokinetičnih lastnosti valaciklovirja in aciklovirja v primerjavi z zdravimi odrasli. Pri bolnikih, ki po presaditvi prejemajo valaciklovir v odmerku 2000 mg štirikrat dnevno, so najvišje koncentracije aciklovirja podobne ali višje od koncentracij pri zdravih prostovoljcih, ki prejemajo isti odmerek. Ocenjeni dnevni AUC-ji so znatno večji.

Porazdelitev

Vezava valaciklovirja na plazemske beljakovine je zelo nizka (15 %). Penetracija v cerebrospinalno tekočino, določena z razmerjem AUC med cerebrospinalno tekočino/plazmo, je neodvisna od ledvične funkcije in je bila okrog 25 % za aciklovir in presnovek 8-OH-ACV, in okrog 2,5% za presnovek CMMG.

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju se valaciklovir presnovi v aciklovir in *L*-valin z učinkom prvega prehoda v črevesju in/ali jetrih. Aciklovir se v manjši meri pretvori v presnovek 9-(karboksimetoksi)metilgvanin (CMMG) z alkoholno in aldehidno dehidrogenazo in 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV) z aldehidno oksidazo. Približno 88 % od celokupne plazemske izpostavljenosti pripada aciklovirju, 11 % CMMG in 1 % 8-OH-ACV. Niti valaciklovir niti aciklovir se ne presnavljata z encimi citokroma P450.

Izločanje

Valaciklovir se z urinom izloča v glavnem kot aciklovir (več kot 80 % absorbiranega odmerka) in kot presnovek aciklovirja CMMG (približno 14 % absorbiranega odmerka). Presnovek 8-OH-ACV je v urinu možno zaznati le v majhnih količinah (< 2 % absorbiranega odmerka). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka valaciklovirja se pojavi v urinu kot nespremenjeno zdravilo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja aciklovirja po posameznih in ponavljajočih se odmerkih približno 3 ure.

## Posebne skupine bolnikov

### Okvara ledvic

Izločanje aciklovirja je povezano z ledvično funkcijo, zato izpostavljenost aciklovirju narašča z večanjem stopnje okvare ledvic. Pri bolnikih v zadnjem stadiju odpovedi ledvic je povprečen razpolovni čas izločanja aciklovirja po uporabi valaciklovirja približno 14 ur, v primerjavi s približno 3 urami pri tistih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Izpostavljenost aciklovirju in njegovima presnovkoma CMMG in 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini (CSF) je bila ocenjena v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnem odmerjanju valaciklovirja pri 6 osebah z normalnim delovanjem ledvic (srednja vrednost kreatininskega očistka 111 ml/min, razpon 91-144 ml/min), ki so prejeli 2000 mg vsakih 6 ur in pri 3 osebah s hudo okvaro ledvic (srednja vrednost  $CL_{cr}$  26 ml/min, razpon 17-31 ml/min), ki so prejeli 1500 mg vsakih 12 ur. Tako v plazmi kot v CSF so bile koncentracije aciklovirja, CMMG in 8-OH-ACV v povprečju 2, 4 oz. 5-6-krat višje pri hudi okvari ledvic v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic.

### Okvara jeter

Farmakokinetični podatki kažejo, da okvara jeter zmanjša hitrost pretvorbe valaciklovirja v aciklovir, ne pa obsega pretvorbe. Razpolovni čas aciklovirja se ne spremeni.

### Nosečnice

Študija farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja med pozno nosečnostjo kaže, da nosečnost ne vpliva na farmakokinetiko valaciklovirja.

### Prehajanje v materino mleko

Po peroralnem odmerku 500 mg valaciklovirja so najvišje dosežene koncentracije ( $C_{max}$ ) aciklovirja v materinem mleku od 0,5 do 2,3-krat višje kot ustrezne koncentracije aciklovirja v materinem serumu. Srednja vrednost koncentracije aciklovirja v materinem mleku je bila 2,24 mikrogramov/ml (9,95 mikromolov/l). Če bi mati jemala valaciklovir v odmerku 500 mg dvakrat dnevno, bi bil dojenček zaradi količine učinkovine, ki se izloči v materino mleko, izpostavljen odmerku aciklovirja približno 0,61 mg/kg na dan. Razpolovni čas izločanja aciklovirja iz materinega mleka je približno enak kot iz plazme. Nespremenjenega valaciklovirja niso našli niti v serumu matere niti v materinem mleku ali v dojenčkovem urinu.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Valaciklovir v peroralnih odmerkih ni imel vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in samicah podgan.

Valaciklovir ni imel teratogenih učinkov pri podganah in kuncih. Valaciklovir se praktično v celoti presnovi v aciklovir. V mednarodno sprejetih testih, podkožno apliciran aciklovir ni deloval teratogeno pri podganah in kuncih, vendar so v nadaljnjih študijah ugotavljali nepravilnosti podganjih plodov in toksičnost za samico po podkožnem odmerjanju, ki je povzročilo koncentracijo v plazmi 100 mikrogramov/ml (>10-krat višja koncentracija kot pri enkratnem odmerku 2000 mg valaciklovirja pri ljudeh z normalno ledvično funkcijo).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro:

celuloza, mikrokristalna  
krospovidon  
povidon  
magnezijev stearat

#### Obloga:

titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
polisorbat 80 (E433)  
hipromeloza (E464)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni trak iz PVC-PVdC/aluminijaste folije v pakiranjih po 10, 21, 24, 30, 42, 60, 90, 100, 112 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-752/14 (pakiranje 10 tablet)

5363-I-753/14 (pakiranje 42 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26.01.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 27.05.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.07.2013