

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valaciklovir Lek 250 mg filmsko obložene tablete
Valaciklovir Lek 500 mg filmsko obložene tablete
Valaciklovir Lek 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Valaciklovir Lek 250 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 278,1375 mg valaciklovirjevega klorida, kar ustreza 250 mg valaciklovirja.

Valaciklovir Lek 500 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 556,275 mg valaciklovirjevega klorida, kar ustreza 500 mg valaciklovirja.

Valaciklovir Lek 1000 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1112,55 mg valaciklovirjevega klorida, kar ustreza 1000 mg valaciklovirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valaciklovir Lek 250 mg filmsko obložene tablete: bele do belkaste filmsko obložene tablete v obliki kapsul, ki so ravne na obeh straneh.

Valaciklovir Lek 500 mg filmsko obložene tablete: bele do belkaste filmsko obložene tablete v obliki kapsul, ki imajo vtisnjeno »500« na eni strani in so ravne na drugi strani.

Valaciklovir Lek 1000 mg filmsko obložene tablete: bele do belkaste filmsko obložene tablete v obliki kapsul, ki imajo vtisnjeno »1000« na eni strani in so ravne na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

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

Zdravilo Valaciklovir Lek 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 Lek je indicirano

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

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

Okužbe s citomegalovirusom (CMV)

Zdravilo Valaciklovir Lek je indicirano za profilakso okužb s CMV in boleznih 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 herpesom zoster. Ni podatkov o pričetku zdravljenja po več kot 72 urah po pojavu izpuščaja zoster.

Imunokompetentni odrasli

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

Odrasli z oslabljenim imunskim odzivom

Odmerek pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom je 1000 mg trikrat dnevno najmanj sedem dni (celokupni dnevni odmerek je 3000 mg) in dva dni po nastajanju krast na lezijah. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic spodaj).

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom se protivirusno zdravljenje priporoča bolnikom, ki jim v času enega tedna nastanejo mehurčki ali kadarkoli pred popolnim nastankom krast na lezijah.

Zdravljenje okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)*Imunokompetentni odrasli in mladostniki (≥ 12 let)*

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

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

Labialni herpes

Učinkovito zdravljenje labialnega herpesa (herpes na ustnicah) pri odraslih in mladostnikih je 2000 mg valaciklovirja dvakrat dnevno en dan. Drugi odmerek se vzame približno 12 ur (ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic spodaj). Pri tem režimu odmerjanja zdravljenje ne sme trajati več kot en dan, ker ni pokazalo dodatne klinične koristi. Zdravljenje se naj začne ob pojavu prvega simptoma herpesa na ustnicah (npr. ščemenje, srbenje ali pekoč občutek).

Odrasli z oslabiljenim imunskim odzivom

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

Profilaksa citomegalovirusne okužbe (CMV) in bolezni pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Odmerek je 2000 mg valaciklovirja štirikrat dnevno, ki ga je potrebno uvesti čim prej po presaditvi. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic spodaj).

Trajanje zdravljenja je običajno 90 dni, vendar pa ga bo morda potrebno podaljšati pri bolnikih z visokim tveganjem.

Posebne skupine bolnikovOtroci

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

Starejši

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

Okvara ledvic

Pri predpisovanju zdravila Valaciklovir Lek bolnikom z okvaro ledvic priporočamo previdnost. Potrebno je vzdrževati primerno hidracijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno odmerek zdravila Valaciklovir Lek zmanjšati, kot je prikazano v Preglednici 1.

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

Okvara jeter

Študije z odmerkom 1000 mg 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 napredovalo 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.

Preglednica 1: ODMERJANJE PRI OKVARI LEDVIC

Terapevtska indikacija	Kreatininski očistek (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja ^a
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
Zdravljenje herpesa zostra (pasovca) Pri imunokompetentnih odraslih in odraslih z oslabljenim imunskim odzivom	≥ 50 30 do 49 10 do 29 < 10	1000 mg trikrat dnevno 1000 mg dvakrat dnevno 1000 mg enkrat dnevno 500 mg enkrat dnevno
Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)		
<i>Zdravljenje okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat dnevno 500 mg enkrat dnevno
- odrasli z oslabljenim imunskim odzivom	≥ 30 < 30	1000 mg dvakrat dnevno 1000 mg enkrat dnevno
Zdravljenje labialnega herpesa (herpes na ustnicah) pri odraslih in mladostnikih z oslabljenim imunskim odzivom (alternativni 1-dnevni režim)	≥ 50 30 do 49 10 do 29 < 10	2000mg dvakrat v enem dnevu 1000 mg dvakrat v enem dnevu 500 mg dvakrat v enem dnevu 500 mg enkratni odmerek
Citomegalovirusne (CMV) okužbe		

<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

^aBolniki na občasni hemodializi naj dobijo odmerek po opravljeni dializi na dan dialize.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na valaciklovir, 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 pojav dehidracije, še posebej pri starejših bolnikih, je potrebno zagotoviti zadosten vnos tekočin.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih

Aciklovir se izloča skozi ledvice, zato je potrebno pri bolnikih z okvaro ledvic odmerek valaciklovirja zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Starejši bolniki imajo lahko zmanjšano ledvično funkcijo, zato je v tej skupini bolnikov potrebno upoštevati ustrezno zmanjšanje odmerka. Tako pri starejših bolnikih kot tudi pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja večje tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov in zato je potrebno skrbno spremljati možnost pojava teh učinkov. Po podatkih iz opisanih primerov so bile te reakcije pri prekinitvi zdravljenja na splošno reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Uporaba večjih odmerkov valaciklovirja pri okvari jeter in pri 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 in zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost pri predpisovanju dnevnih odmerkov, večjih od 4000 mg.

Uporaba pri zdravljenju herpesa zostra

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

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

Prav tako je potrebno bolnike z oslABLJENIM 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 protivirusnim zdravljenjem 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 ni 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 antitimocitnim globulinom) so pokazali, da je uporaba valaciklovirja upravičena le v primerih, ko iz varnostnih razlogov ni možna uporaba valganciklovirja ali ganciklovirja.

Veliki odmerki valaciklovirja, kot so potrebni pri profilaksi CMV, lahko privedejo v pogostejše pojavljanje neželenih dogodkov, vključno z motnjami centralnega živčnega sistema (CŽS), kot so bili opaženi pri manjših 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, jodiranimi 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 in povečata AUC aciklovirja za okrog 20 % oz. 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) se je povečala 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 na voljo omejeno število podatkov o uporabi valaciklovirja med nosečnostjo in manjše število podatkov o uporabi aciklovirja med nosečnostjo (dokumentirani so izidi nosečnosti pri ženskah, ki so bile izpostavljene valaciklovirju ali peroralnemu ali intravenskemu aciklovirju (aktivni presnovek valaciklovirja); 111 oz. 1246 izidov (29 oz. 756 izpostavljenih med prvim trimestrom nosečnosti) in postmarketinške 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 novorojence/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 ni vplival na plodnost pri podganah pri peroralni uporabi. Pri velikih parenteralnih odmerkih aciklovirja so opazili testikularno atrofijo in spermatogenezo pri podganah in psih. Študije plodnosti pri ljudeh z valaciklovirjem niso bile opravljene, vendar pri 20 bolnikih po 6 mesecih zdravljenja s 400 do 1000 mg aciklovirja dnevno niso poročali o spremembah v številu semenčic, gibljivosti ali morfologiji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je potrebno upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Valaciklovir Lek. 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 trombotična trombocitopenična purpura/hemolitični uremični sindrom, akutna

odpoved ledvic in nevrološke motnje, so opisani bolj podrobno v drugih poglavjih.

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

Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti za klasifikacijo neželenih učinkov:

zelo pogosti	$\geq 1/10$,
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
občasni	$\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$,
redki	$\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$,
zelo redki	$\leq 1/10.000$

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 iz postmarketinških izkušenj, ki niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih, je bila uporabljena najbolj konservativna metoda določitve vrednosti ("pravilo treh"). Pri neželenih učinkih iz pomarketinških 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 herpesa zostra, zdravljenje/supresija genitalnega herpesa in zdravljenje herpesa na ustnicah).

Podatki kliničnih študij

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Podatki postmarketinških poročil

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 in bolezni živčevja

Pogosti: omotica

Občasni: zmedenost, halucinacije, zmanjšana stopnja zavesti, tremor, agitacija

Redki: ataksija, disartrija, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi, delirij

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 (8000 mg dnevno) valaciklovirja, pogosteje prihaja do nevroloških motenj kot pa pri bolnikih, ki prejemajo manjše odmerke 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 sečil

Občasni: bolečine v ledvicah, hematurija (pogosto povezana z drugimi učinki na ledvica)

Redki: okvara ledvic, akutna ledvična odpoved (posebno pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki prejemajo višje odmerke od priporočenih)

Bolečine v ledvicah so lahko povezane z ledvično odpovedjo.

Poročali so tudi o intratubularni precipitaciji kristalov aciklovirja v ledvicah. Med zdravljenjem je potrebno skrbeti za zadosten vnos tekočine (glejte poglavje 4.4).

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 napredovalo okužbo z virusom HIV, ki so v kliničnih preskušanjih dolga obdobja dobivali velike odmerke (8000 mg na dan) valaciklovirja. To so opazili 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

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Pri bolnikih, ki so zaužili prevelike odmerke valaciklovirja, so poročali o akutni ledvični odpovedi in nevroloških simptomih, ki so vključevali zmedenost, halucinacije, agitacijo, zmanjšano stopnjo zavesti in komo. Pojavi se lahko tudi navzea in bruhanje. Previdnost je potrebna, da se prepreči nehoteno prekomerno odmerjanje. Veliko poročil vključuje bolnike z okvaro ledvic in starejše bolnike, ki so prejeli ponavljajoče prevelike odmerke, ker odmerki niso bili ustrezno zmanjšani.

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, 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 hitro in skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin, verjetno z encimom valaciklovir hidrolaza.

Aciklovir je specifičen zaviralec herpes virusov ter je *in vitro* učinkovit proti virusu herpes simpleks (HSV), tipa 1 in tipa 2, virusu varicella-zoster (VZV), citomegalovirusu (CMV), Epstein-Barrovemu virusu (EBV) in humanemu herpes virusu 6 (HHV-6).

Po fosforilaciji do aktivne trifosfatne oblike pa aciklovir zavira sintezo DNK v herpes virusih. 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 DNK-polimerazo, posledica vgradnje tega nukleozidnega analoga pa je dokončna prekinitev verige, zaustavitev sinteze virusne DNK in tako zaustavitev replikacije virusa.

Farmakodinamični 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).

Klinične študije

Okužba z virusom varicella zoster

Zdravilo Valaciklovir Lek 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 Lek zmanjša nevarnost za očesne komplikacije pri oftalmičnem zostru.

Intravenska terapija se na splošno smatra 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 na čvrstih organih, HIV, avtoimunskimi boleznimi, limfomi, levkemijo in presaditvi matičnih celic.

Okužba z virusom herpes simpleks

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

Opravljenе so bile študije zdravljenja genitalnega herpesa z valaciklovirjem pri bolnikih, okuženih s HIV/HSV, s srednjo vrednostjo števila celic CD4 ob izhodišču > 100 celic/mm³. Valaciklovir 1000 mg dvakrat dnevno za zdravljenje ponovitev je bil primerljiv s peroralnim aciklovirjem 200 mg petkrat dnevno glede na trajanje epizod herpesa. 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 zgodovinske izkušnje z aciklovirjem, je valaciklovir enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multiformega eritema, herpetičnega ekcema in herpetičnih mehurčkov.

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 herpesvirusi (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 pada 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 (FK) parametrov aciklovirja po dajanju enkratnih odmerkov 250 mg do 2000 mg valaciklovirja zdravim osebam z normalno ledvično funkcijo so prikazane spodaj.

FK 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 koncentracija-čas krivuljo. 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 CSF, določena z razmerjem med AUC CSF in AUC plazme, 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 metabolizmom 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 in zato bo izpostavljenost aciklovirju naraščala 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 skoraj v celoti presnovi v aciklovir. V mednarodno sprejetih testih, subkutano apliciran aciklovir ni deloval teratogeno pri podganah in kuncih. Vendar so v nadaljnjih študijah ugotavljali nepravilnosti podganjih plodov in toksičnost za samico po subkutanem 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 tablete:
krospovidon
mikrokristalna celuloza

povidon
magnezijev stearat

Obloga tablete:
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
polisorbat 8

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Valaciklovir Lek 250 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC//Aluminij z 10, 30, 42 in 60 filmsko obloženimi tabletami.

Valaciklovir Lek 500 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC//Aluminij z 8, 10, 30, 42 in 90 filmsko obloženimi tabletami.

Valaciklovir Lek 1000 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC//Aluminij s 3, 10, 14, 21, 30, 42, 50, 90 in 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

146573 + 147975

9e

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01591/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.9.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 8. 2015