

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valaciklovir Pfizer 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje hidratirano obliko valaciklovirjevega klorida v količini, ki ustreza 500 mg valaciklovirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre filmsko obložene tablete kapsulaste oblike z delno razdelilno zarezo na obeh straneh ter z oznako "F" na eni strani in "9" in "3" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valaciklovir je indiciran za zdravljenje herpesa zostra (pasovca) in oftalmičnega herpesa zostra pri odraslih z normalnim imunskim odzivom (glejte poglavje 4.4).

Valaciklovir je indiciran za zdravljenje herpesa zostra pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno zavrtim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

Valaciklovir je indiciran:

- za zdravljenje in zaviranje okužb HSV na koži in sluznicah, vključno
 - z zdravljenjem prvega pojava genitalnega herpesa pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom,
 - s ponovitvami genitalnega herpesa pri bolnikih z normalnim in okvarjenim imunskim odzivom,
 - z zaviranjem ponovitev genitalnega herpesa pri bolnikih z normalnim in okvarjenim imunskim odzivom;
- za zdravljenje in zaviranje ponovitev očesnih okužb s HSV (glejte poglavje 4.4).

Kliničnih študij niso izvedli pri s HSV okuženih bolnikih z okvaro imunskega odziva iz drugih vzrokov, razen okužbe s HIV (glejte poglavje 5.1).

Okužbe s citomegalovirusom (CMV):

Valaciklovir je indiciran za preprečevanje citomegalovirusne okužbe in bolezni po presaditvi parenhimskega organa pri odraslih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravljenje začnejo čim prej po postavitvi diagnoze herpesa zostra. O zdravljenju, ki se začne več kot 72 ur po pojavu izpuščaja herpesa zostra, ni podatkov.

Odrasli z normalnim imunskim odzivom

Pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom je odmerek 1000 mg trikrat na dan sedem dni (celotni dnevni odmerek 3000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Odrasli z okvaro imunskega odziva

Pri bolnikih z okvaro imunskega odziva je odmerek 1000 mg trikrat na dan vsaj sedem dni (celotni dnevni odmerek 3000 mg) in 2 dni po nastanku krast na spremembah. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Pri bolnikih z okvaro imunskega odziva je protivirusno zdravljenje priporočljivo za bolnike, ki pridejo na pregled v enem tednu od nastanka mehurčkov ali kadarkoli pred popolnim nastankom krast na herpetičnih spremembah.

Zdravljenje okužbe z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Odrasli z normalnim imunskim odzivom in mladostniki (≥ 12 let)

Odmerek je 500 mg zdravila Valaciklovir Pfizer dvakrat na dan (celotni dnevni odmerek 1000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Zdravljenje ponovitev mora trajati od 3 do 5 dni. Prvi pojav je lahko hujši in zdravljenje je včasih treba podaljšati na 10 dni. Zdravljenje je treba začeti čim prej. Pri ponovitvah herpesa simpleksa naj bi se začelo že med prodromsko fazo ali takoj po pojavu prvih znakov ali simptomov. Če je valaciklovir uporabljen ob prvih znakih in simptomih ponovitve HSV, lahko prepreči razvoj herpetičnih sprememb,

Herpes na ustnicah

Za odrasle in mladostnike je učinkovito zdravljenje herpesa na ustnicah z 2000 mg valaciklovirja dvakrat na dan en dan. Drugi odmerek je treba vzeti približno 12 ur (in ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje s to odmernostjo ne sme trajati več kot en dan, ker daljše zdravljenje dokazano ne prinaša dodatnih kliničnih koristi. Zdravljenje je treba začeti ob prvem simptomu herpesa na ustnicah (npr. sklenju, srbenju ali pekočem občutku).

Odrasli z okvaro imunskega odziva

Odmerek za zdravljenje HSV pri bolnikih z okvaro imunskega odziva je 1000 mg dvakrat na dan vsaj 5 dni, po oceni izrazitosti kliničnega stanja in okvare imunskega odziva bolnika. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Da bi dosegli največjo klinično korist, je treba zdravljenje začeti v 48 urah. Potrebno je natančno spremljanje razvoja herpetičnih sprememb.

Preprečevanje (zaviranje) ponovitev okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Odrasli z normalnim imunskim odzivom in mladostniki (≥ 12 let)

Odmerek je 500 mg zdravila Valaciklovir Pfizer enkrat na dan. Nekaterim bolnikom, ki imajo ponovitve zelo pogosto (≥ 10 /leto, če ne uporabljajo zdravljenja), lahko dodatno koristi jemanje dnevnega odmerka 500 mg v dveh deljenih odmerkih (250 mg dvakrat na dan). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje je treba ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih zdravljenja.

Odrasli z okvaro imunskega odziva

Odmerek je 500 mg zdravila Valaciklovir Pfizer dvakrat na dan. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje je treba ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih zdravljenja.

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

Odmerek je 2000 mg zdravila Valaciklovir Pfizer štirikrat na dan in ga je treba začeti uporabljati čim prej po presaditvi. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Zdravljenje običajno traja 90 dni, pri bolnikih z velikim tveganjem pa ga bo morda treba podaljšati.

Posebne populacije

Otroci

Učinkovitost zdravila Valaciklovir Pfizer pri otrocih, mlajših od 12 let ni bila ocenjena.

Starejši

Pri starejših osebah je treba upoštevati možnost okvare ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte Okvara ledvic, spodaj). Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo.

Okvara ledvic

V primeru uporabe zdravila Valaciklovir Pfizer pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek zdravila Valaciklovir Pfizer zmanjšati, kot prikazuje preglednica 1, spodaj.

Bolniki na intermitentni hemodializi morajo dobiti odmerek zdravila Valaciklovir Pfizer po hemodializi. Očistek kreatinina je treba pogosto kontrolirati, zlasti med obdobji hitrega spreminjanja delovanja ledvic, npr. takoj po presaditvi ali vsaditvi ledvice. Odmerek zdravila Valaciklovir Pfizer je treba ustrezno prilagoditi.

Okvara jeter

Študije z odmerkom 1000 mg valaciklovirja pri odraslih bolnikih kažejo, da bolnikom z blago do zmerno cirozo (ohranjeno sintezno delovanje jeter) odmerka ni treba prilagoditi. Farmakokinetični podatki pri odraslih bolnikih z napredovalo cirozo (okvarjeno sintezno delovanje jeter in znaki portalno-sistemskega obkroga) ne kažejo, da bi bilo odmerek treba prilagoditi, toda kliničnih izkušenj je malo. Za večje odmerke (4000 mg ali več na dan) glejte poglavje 4.4.

Preglednica 1: PRILAGODITEV ODMERKA PRI OKVARI LEDVIC

Terapevtske indikacije	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja ^a
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
Zdravljenje herpesa zostra (pasovca) pri odraslih z normalnim in okvarjenim imunskim odzivom	≥ 50	1000 mg trikrat na dan
	30 do 49	1000 mg dvakrat na dan
	10 do 29	1000 mg enkrat na dan
	10	500 mg enkrat na dan
Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)		
Zdravljenje okužb s HSV		

- odrasli z normalnim imunskim odzivom in mladostniki	≥ 30	500 mg dvakrat na dan
	< 30	500 mg enkrat na dan
- odrasli z okvaro imunskega odziva	≥ 30	1000 mg dvakrat na dan
	< 30	1000 mg enkrat na dan
<i>Zdravljenje herpesa na ustnicah pri odraslih z normalnim imunskim odzivom in mladostnikih (alternativna enodnevna shema)</i>	≥ 50	2000 mg dvakrat v enem dnevu
	30 do 49	1000 mg dvakrat v enem dnevu
	10 do 29	500 mg dvakrat v enem dnevu
	< 10	enkratni odmerek 500 mg
<i>Zaviranje okužb s HSV</i>		
- odrasli z normalnim imunskim odzivom in mladostniki	≥ 30	500 mg enkrat na dan ^b
	< 30	250 mg enkrat na dan
- odrasli z okvaro imunskega odziva	≥ 30	500 mg dvakrat na dan
	< 30	500 mg enkrat na dan
<i>Okužbe s citomegalovirusom (CMV)</i>		
<i>Preprečevanje CMV pri odraslih in mladostnikih s presajenim parenhimskim organom</i>	≥ 75	2000 mg štirikrat na dan
	50 do < 75	1500 mg štirikrat na dan
	25 do < 50	1500 mg trikrat na dan
	10 do < 25	1500 mg dvakrat na dan
	< 10 ali na dializi	1500 mg enkrat na dan

a Bolniki na intermitentni hemodializi morajo dobiti odmerek na dan dialize po dializiranju.

b Za zaviranje HSV pri osebah z normalnim imunskim odzivom in anamnezo ≥ 10 ponovitev na leto je mogoče boljše uspehe doseči z 250 mg dvakrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za valaciklovir, aciklovir ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stanje hidracije

Pri bolnikih s tveganjem dehidracije, zlasti pri starejših, je treba skrbeti za zadosten vnos tekočine.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih

Aciklovir se odstrani z ledvicami, zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek valaciklovirja zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic precejšnja, zato je treba v tej skupini bolnikov upoštevati potrebo po zmanjšanju odmerka. Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic imajo tudi večje tveganje nevroloških neželenih učinkov in jih je treba natančno nadzirati glede znakov le-teh. V opisanih primerih so bili ti učinki po prenehanju zdravljenja praviloma reverzibilni (glejte poglavje 4.8).

Uporaba večjih odmerkov valaciklovirja pri okvari in presaditvi jeter

O uporabi večjih odmerkov valaciklovirja (4000 mg ali več na dan) pri bolnikih z boleznijo jeter ni podatkov. Specifičnih študij valaciklovirja pri bolnikih s presajenimi jetri ni bilo, zato je treba dnevne

odmerke, večje od 4000 mg, pri takšnih bolnikih uporabljati previdno.

Uporaba za zdravljenje herpesa zostra

Klinični odziv je treba natančno spremljati, zlasti pri bolnikih z okvaro imunskega odziva. Če odziv na peroralno zdravljenje ni zadosten, pride v poštev intravensko protivirusno zdravljenje.

Bolnike, ki imajo zapleten herpes zoster, tj. ko so prizadeti notranji organi, diseminiran herpes zoster, motorične nevropatije, encefalitis ali cerebrovaskularne zaplete, je treba zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Poleg tega je treba z intravenskimi protivirusnimi zdravili zdraviti bolnike z okvaro imunskega odziva z oftalmičnim herpesom zostrom in bolnike z velikim tveganjem razvoja bolezni in zajetja notranjih organov.

Prenos genitalnega herpesa

Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru simptomov izogibajo spolnim odnosom, tudi če se je zdravljenje s protivirusnim zdravilom že začelo. Med zaviralnim zdravljenjem s protivirusnimi zdravili se pogostnost izločanja virusov bistveno zmanjša, toda tveganje za prenos še obstaja. Zato je poleg zdravljenja z valaciclovirjem priporočljivo, da bolniki skrbijo za varno spolnost.

Uporaba pri očesnih okužbah s HSV

Pri takšnih bolnikih je treba natančno spremljati klinični odziv. Če je verjetno, da odziv na peroralno zdravljenje ne bo zadosten, pride v poštev intravensko protivirusno zdravljenje.

Uporaba pri okužbah s CMV

Podatki o učinkovitosti valaciclovirja pri bolnikih (okrog 200) s presajenimi organi in velikim tveganjem bolezni CMV (npr. CMV-pozitiven dajalec/CMV-negativen prejemnik ali uporaba indukcijskega zdravljenja z antitimocitnim imunoglobulinom) kažejo, da naj bi valaciclovir pri teh bolnikih uporabljali le, če zadržki glede varnosti preprečujejo uporabo valganciklovirja ali ganciklovirja.

Veliki odmerki valaciclovirja za preprečevanje CMV lahko povzročijo pogostejše neželene učinke, tudi nepravilnosti osrednjega živčevja, kot manjši odmerki, uporabljeni za druge indikacije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba natančno nadzirati glede sprememb delovanja ledvic in odmerkov ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Valaciclovir je treba v kombinaciji z nefrotoksičnimi zdravili uporabljati previdno, še zlasti pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic; v primeru takšne kombinirane uporabe je treba redno nadzirati delovanje ledvic. To velja za sočasno uporabo z aminoglikozidi, organskimi spojinami platine, kontrastnimi sredstvi z jodom, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom in takrolimusom.

Aciklovir se izloči predvsem nespremenjen v urinu z aktivnim ledvičnim tubulnim izločanjem. Po odmerku 1000 mg valaciclovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja za 25 % in povečata njegovo AUC za 45 %, ker zavirata aktivno ledvično izločanje aciklovirja. Cimetidin in probenecid, uporabljena skupaj z valaciclovirjem, sta povečala AUC aciklovirja za približno 65 %. Koncentracijo aciklovirja lahko s tem mehanizmom povečajo tudi druga sočasno uporabljena zdravila (vključno z npr. tenofovirjem), ki tekmujejo za aktivno tubularno izločanje ali ga zavirajo. Podobno lahko tudi valaciclovir poveča koncentracijo sočasno uporabljenih učinkovin v plazmi.

Pri bolnikih, pri katerih je izpostavljenost aciklovirju iz valaciclovirja večja (npr. v odmerkih za zdravljenje herpesa zostra ali preprečevanje CMV), je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravil, ki zavirajo aktivno tubularno izločanje v ledvicah.

Med sočasno uporabo aciklovirja in mofetilmikofenolata, imunskega zaviralca, ki se uporablja pri bolnikih s presajenimi organi, so ugotovili povečanje AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka

mofetilmikofenolata v plazmi. Med sočasno uporabo valaciklovirja in mofetilmikofenolata pri zdravih prostovoljcih niso opazili sprememb najvišje koncentracije ali AUC. Kliničnih izkušenj s to kombinacijo je malo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Maloštevilni podatki o uporabi valaciklovirja in številnejši podatki o uporabi aciklovirja med nosečnostjo so na voljo iz registrov nosečnosti (ki vsebujejo izide nosečnosti žensk, izpostavljenih valaciklovirju ali peroralnemu ali intravenskemu aciklovirju (aktivnemu presnovku valaciklovirja), 111 oz. 1246 izidov (29 oz. 756 izpostavljenih v prvem trimesečju nosečnosti) in izkušnje iz obdobja trženja ne kažejo na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih niso pokazale toksičnih učinkov valaciklovirja na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Valaciklovir se sme med nosečnostjo uporabiti le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Aciklovir, glavni presnovek valaciklovirja, se izloča v materino mleko. Vendar pri terapevtskih odmerkih valaciklovirja ni pričakovati učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke, ker je odmerek, ki ga zaužije otrok, manj kot 2 % terapevtskega odmerka intravenskega aciklovirja za zdravljenje neonatalnega herpesa (glejte poglavje 5.2). Valaciklovir je treba med obdobjem dojenja uporabljati previdno in samo, če je klinično indiciran.

Plodnost

Peroralno uporabljeni valaciklovir ni vplival na plodnost podgan. Pri velikih parenteralnih odmerkih aciklovirja so pri podganah in psih ugotovili atrofijo testisov in spermatogenezo. Z valaciklovirjem ni bilo izvedenih študij plodnosti pri človeku, toda pri 20 bolnikih po 6 mesecih vsakodnevnega zdravljenja s 400 do 1000 mg aciklovirja niso ugotovili sprememb v številu semenčic, njihovi gibljivosti ali morfologiji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedle. Pri presojanju sposobnosti bolnikov za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati klinično stanje bolnika in značilnosti neželenih učinkov valaciklovirja. Poleg tega na podlagi farmakologije zdravilne učinkovine ni mogoče predvideti škodljivega vpliva na take dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju pri vsaj eni indikaciji navajali bolniki, zdravljeni z valaciklovirjem v kliničnih preskušanjih, sta glavobol in navzea. Resnejši neželeni učinki, npr. trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom, akutna odpoved ledvic in nevrološke motnje, so podrobneje obravnavani v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je določena po stopnjah:

- 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 stopnje pogostnosti neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki iz kliničnih preskušanj, če so v teh preskušanjih obstajali dokazi o povezanosti z valaciklovirjem.

Neželenim učinkom, ugotovljenim v obdobju trženja, ne pa v kliničnih preskušanjih, je bila stopnja pogostnosti dodeljena z uporabo najbolj konzervativne vrednosti točkovne ocene ("pravilo treh"). Neželenim učinkom, za katere je bilo med obdobjem trženja ugotovljeno, da so povezani z valaciklovirjem in so bili zabeleženi v kliničnih preskušanjih, je bila stopnja pogostnosti dodeljena glede na incidenco v študijah. Podatkovna baza o varnosti kliničnih preskušanj temelji na 5855 posameznikih, ki so bili v kliničnih preskušanjih izpostavljeni valaciklovirju za različne indikacije (zdravljenje herpesa zostra, zdravljenje/zaviranje genitalnega herpesa in zdravljenje herpesa na ustnicah).

Podatki iz kliničnih preskušanj

Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol
Bolezni prebavil	
Pogosti:	navzea

Podatki iz obdobja trženja

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	levkopenija, trombocitopenija
O levkopeniji so poročali predvsem pri bolnikih z okvaro imunskega odziva.	
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	anafilaksija
Psihiatrične motnje in bolezni živčevja	
Pogosti:	omotica
Občasni:	zmedenost, halucinacije, zmanjšanje zavesti, tremor, agitiranost
Redki:	ataksija, disartrija, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi.
Z encefalopatijo so lahko povezane nevrološke motnje (včasih tudi hude), ki vključujejo zmedenost, agitiranost, konvulzije, halucinacije, komo. Ti učinki so na splošno reverzibilni in se po navadi pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali drugimi dejavniki za večjo dovzetnost (glejte poglavje 4.4). Pri prejemnikih presajenih organov, ki so dobivali velike odmerke (8 g na dan) zdravila Valaciklovir Pfizer za preprečevanje CMV, so bili nevrološki učinki pogostejši kot med uporabo manjših odmerkov za druge indikacije.	
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 zvišanje testov delovanja jeter (npr. bilirubina, jetrnih encimov)
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaji, vključno s fotosenzitivnostjo, srbenje
Občasni:	urtikarija
Redki:	angioedem
Bolezni sečil	
Občasni:	ledvične bolečine
Redki:	okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (zlasti pri starejših bolnikih ter bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli odmerke, večje od priporočenih)
Ledvične bolečine so lahko povezane z odpovedjo ledvic. Poročajo tudi o precipitaciji kristalov aciklovirja v tubulih ledvic. Med zdravljenjem je treba poskrbeti za ustrezen vnos tekočin (glejte poglavje 4.4).	

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Opisani so primeri insuficience ledvic, mikroangiopatične hemolitične anemije in trombocitopenije (včasih v kombinaciji) pri bolnikih s hudo okvaro imunskega odziva, zlasti bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, ki so v kliničnih preskušanjih dolgo časa dobivali velike odmerke (8 g na dan) valaciklovirja. To so opažali tudi pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni z valaciklovirjem in so imeli iste osnovne ali spremljajoče bolezni ali motnje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Pri bolnikih, ki so jemali prevelike odmerke valaciklovirja so poročali o akutni odpovedi ledvic in nevroloških simptomih, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, agitiranostjo, zmanjšano stopnjo zavesti in komo. Pojavita se lahko tudi navzea in bruhanje. Potrebna je previdnost, da bi preprečili naključno preveliko odmerjanje. O številnih opisanih primerih prevelikega odmerjanja so poročali pri bolnikih z okvaro ledvic in starejših bolnikih, pri katerih odmerki ni bil ustrezno prilagojen.

Zdravljenje

Bolnike je treba natančno opazovati glede znakov toksičnosti. Hemodializa bistveno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi, zato je lahko ena od 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

Protivirusna učinkovina valaciklovir je L-valinski ester aciklovirja. Aciklovir je nukleozidni analog purina (gvanina).

Pri človeku se valaciklovir hitro in skoraj popolnoma spremeni v aciklovir in valin, verjetno z encimom, imenovanim valaciklovir-hidrolaza.

Aciklovir je specifičen zaviralec herpesvirusov. *In vitro* učinkuje proti virusu herpesa simpleksa (HSV) tipa 1 in tipa 2, proti virusu varicella-zoster (VZV), proti citomegalovirusu (CMV), proti virusu Epstein-Barr (EBV) in proti humanemu herpesvirusu 6 (HHV-6). Aciklovir po fosforilaciji v aktivno obliko aciklovir trifosfat zavira sintezo herpesvirusne DNA.

Za prvo stopnjo fosforilacije je potrebna aktivnost virusno specifičnega encima. V primeru HSV, VZV in EBV je to encim virusna timidinkinaza (TK), ki se nahaja le v celicah, okuženih z virusom. Selektivnost se vsaj deloma ohrani pri CMV s fosforilacijo, ki poteka preko fosfotransferaznega genskega produkta UL97. Selektivnost aciklovirja je v veliki meri pojasnjena s tem, da je za njegovo aktivacijo potreben specifičen virusni encim.

Proces fosforilacije (pretvorbe iz monofosfata v trifosfat) dokončajo celične kinaze. Aciklovir trifosfat kompetitivno zavira virusno DNA polimerazo. Posledica vgradnje tega nukleozidnega analoga pa je dokončna prekinitev verige, ki ustavi sintezo virusne DNA in tako onemogoči replikacijo virusa.

Farmakodinamski učinki

Odpornost proti aciklovirju je običajno posledica fenotipsko izražene pomanjkanja timidin-kinaze; kar virus ovira v naravnem gostitelju. Občasno je bila manjša občutljivost za aciklovir posledica majhnih

sprememb v virusni timidin-kinazi ali DNA-polimerazi. Virulenca teh variant je podobna virulenci divjega tipa virusa.

Obširno spremljanje kliničnih HSV in VZV izolatov bolnikov, ki so prejeli aciklovir za zdravljenje ali preprečevanje, je pokazalo, da so virusi z manjšo občutljivostjo za aciklovir pri osebah z normalnim imunskim odzivom izredno redki. Občasno se pojavljajo le pri osebah s hudo okvaro imunskega odziva, npr. po presaditvi organa ali kostnega mozga, med kemoterapijo zaradi maligne bolezni in pri okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Klinične študije

Okužba z virusom varicella-zoster

Valaciklovir pospeši pojevanje in izginotje bolečine: skrajša trajanje bolečine in zmanjša delež bolnikov z bolečinami zaradi herpesa zostra, vključno z akutno in postherpetično nevralgijo (pri bolnikih, starejših od 50 let). Valaciklovir zmanjša tveganje za očne zaplete zaradi oftalmičnega herpesa zostra.

Intravensko zdravljenje na splošno velja za standardno zdravljenje herpesa zostra pri bolnikih z okvaro imunskega odziva. Vendar maloštevilni podatki kažejo klinično korist valaciklovirja za zdravljenje okužbe z VZV (herpesa zostra) pri nekaterih bolnikih z okvaro imunskega odziva, med drugim pri bolnikih z rakom parenhimskih organov, HIV, avtoimunskimi boleznimi, limfomom, levkemijo in presaditvijo matičnih celic.

Okužba z virusom herpes simpleks

Za očne okužbe s HSV je treba valaciklovir dati v skladu z ustreznimi smernicami za zdravljenje.

Študije valaciklovirja za zdravljenje in zaviranje genitalnega herpesa so bile izvedene pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV/HSV in mediano števila CD4 > 100 celic/mm³. Za zaviranje simptomatskih ponovitev je bilo 500 mg valaciklovirja dvakrat na dan učinkovitejše od 1000 mg enkrat na dan. Glede trajanja epizod herpesa je bilo 1000 mg valaciklovirja dvakrat na dan za zdravljenje ponovitev primerljivo s 200 mg aciklovirja peroralno petkrat na dan. Valaciklovir ni raziskan pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo.

Dokumentirana je učinkovitost valaciklovirja za zdravljenje drugih okužb kože s HSV. Valaciklovir je bil učinkovit za zdravljenje herpesa na ustnicah, mukozitisa zaradi kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije HSV pri preplastitvi kože na obrazu in herpesa gladiatorum. Na podlagi preteklih izkušenj z aciklovirjem se zdi valaciklovir enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multiformnega eritema, herpetičnega ekcema in herpetične zanohtnice.

Valaciklovir dokazano zmanjša tveganje za prenos genitalnega herpesa pri odraslih z normalnim imunskim odzivom, če je uporabljen kot zaviralno zdravljenje in v kombinaciji z ukrepi za varno spolnost. Dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila izvedena pri 1.484 heteroseksualnih odraslih parih, neskladnih glede okužbe s HSV-2. Rezultati so pokazali značilno manjše tveganje prenosa: 75 % (simptomatska pridobitev HSV-2), 50 % (serološka konverzija HSV-2) in 48 % (celotna pridobitev HSV-2) za valaciklovir v primerjavi s placebom. Pri osebah, 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).

Okužba s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4)

Preprečevanje okužbe s CMV z valaciklovirjem pri osebah s presajenim parenhimskim organom (ledvica, srce) zmanjša pojav akutne zavrnitve presadka, oportunističnih okužb in drugih okužb z virusi herpesa (HSV, VZV). Z valganociklovirjem ni nobene neposredne primerjalne študije, ki bi opredelila najustreznejše vodenje zdravljenja bolnikov s presajenim parenhimskim organom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Valaciklovir je predzdravilo aciklovirja. Biološka uporabnost aciklovirja iz valaciklovirja je približno 3,3- do 5,5-krat večja od ugotovljene s peroralnim aciklovirjem. Po peroralni uporabi se valaciklovir dobro absorbira in se hitro ter skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin. Pri pretvorbi verjetno sodeluje encim, ki so ga izolirali iz človeških jeter in se imenuje valaciklovir-hidrolaza. Biološka uporabnost aciklovirja pri uporabi 1000 mg valaciklovirja je 54 % in se s hrano ne zmanjša. Farmakokinetika valaciklovirja ni sorazmerna odmerku. Hitrost in obseg absorpcije se s povečanjem odmerka zmanjša; posledica je manj kot sorazmerno povečanje C_{max} v območju terapevtskih odmerkov in manjša biološka uporabnost pri odmerkih nad 500 mg. Spodaj so prikazane ocene farmakokinetičnih (FK) parametrov aciklovirja po uporabi enkratnih odmerkov od 250 mg do 2000 mg valaciklovirja pri zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

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} = največja koncentracija, t_{max} = čas do največje koncentracije, AUC = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa. Vrednosti C_{max} in AUC so prikazane kot povprečna vrednost ± standardni odklon. Vrednosti t_{max} so prikazane kot mediana vrednost in njen razpon.

Najvišja koncentracija valaciklovirja v plazmi, ki znašajo le približno 4 % največje koncentracije aciklovirja, se pojavijo pri medianem času od 30 do 100 minut po odmerku in so 3 ure po odmerku na ali pod mejo merljivosti. Farmakokinetična profila valaciklovirja in aciklovirja sta po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju podobna. Herpes zoster, herpes simpleks in okužba s HIV pri peroralni uporabi valaciklovirja bistveno ne spremenijo farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja v primerjavi z zdravimi odraslimi. Pri prejemnikih presadkov, ki so dobivali 2000 mg valaciklovirja štirikrat na dan, je bila največja koncentracija aciklovirja podobna ali večja kot pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali enak odmerek. Ocenjene vrednosti dnevne AUC so znatno večje.

Porazdelitev

Vezava valaciklovirja na beljakovine v plazmi je zelo majhna (15 %). Prodiranje v cerebrospinalno tekočino, določeno kot razmerje AUC v cerebrospinalni tekočini/plazmi, ni odvisno od delovanja ledvic; za aciklovir in njegov presnovek 8-OH-ACV je približno 25 % in za presnovek CMMG približno 2,5 %.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi se valaciklovir pri prvem prehodu v črevesju in/ali jetrih pretvori v aciklovir in L-valin. Aciklovir se z alkoholno in aldehidno dehidrogenazo v majhni meri pretvori v presnovek 9-(karboksimetoksi)metilgvanin (CMMG) in z aldehidno oksidazo v 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV). Približno 88 % celotne kombinirane izpostavljenosti v plazmi gre na račun aciklovirja, 11 % na račun CMMG in 1 % na račun 8-OH-ACV. Niti valaciklovir, niti aciklovir se ne presnavljata z encimi citokroma P450.

Odstranjevanje

Valaciklovir se izloči v urin predvsem kot aciklovir (več kot 80 % odmerka, ki se pojavi v urinu) in kot presnovek aciklovirja CMMG (približno 14 % odmerka, ki se pojavi v urinu). Presnovka 8-OH-ACV je v urinu le malo (< 2 % odmerka, ki se pojavi v urinu). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka valaciklovirja se pojavi v urinu kot nespremenjeno zdravilo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja aciklovirja iz plazme po enkratnem in večkratnem odmerjanju valaciklovirja približno 3 ure.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odstranjevanje aciklovirja je povezano z delovanjem ledvic. S povečevanjem okvare ledvic se poveča izpostavljenost aciklovirju. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic v končnem stadiju je povprečen razpolovni čas izločanja aciklovirja po prejemu valaciklovirja približno 14 ur, v primerjavi s približno 3 urami v primeru normalnega delovanja ledvic (za prilagoditev odmerjanja pri okvari ledvic glejte poglavje 4.2).

Izpostavljenost aciklovirju in njegovima presnovkoma CMMG in 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini so ocenili v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi večkratnih odmerkov valaciklovirja pri 6 preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic (povprečni očistek kreatinina 111 ml/min, razpon 91-144 ml/min), ki so dobivali 2000 mg na 6 ur, ter pri 3 preiskovancih s hudo okvaro ledvic (povprečni očistek kreatinina 26 ml/min, razpon 17-31 ml/min), ki so dobivali 1500 mg na 12 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila v plazmi in cerebrospinalni tekočini koncentracija aciklovirja, CMMG oziroma 8-OH-ACV v povprečju 2-krat, 4-krat oziroma 5- do 6-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

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

Nosečnice

Študija farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja v pozni nosečnosti kaže, da nosečnost ne vpliva na farmakokinetiko valaciklovirja.

Prehajanje v materino mleko

Po peroralni uporabi 500 mg valaciklovirja je bila največja koncentracija (C_{max}) aciklovirja v mleku od 0,5- do 2,3-krat tolikšna kot ustrezna koncentracija aciklovirja v materinem serumu. Mediana koncentracija aciklovirja v materinem mleku je bila 2,24 mikrograma/ml (9,95 mikromola/l). Med uporabo 500 mg dvakrat na dan pri materi bi bil dojenček ob tej ravni izpostavljen dnevni odmerku aciklovirja približno 0,61 mg/kg/dan. Razpolovni čas izločanja iz materinega mleka je podoben kot za serum. V materinem serumu, mleku ali dojenčkovem urinu niso odkrili nespremenjenega valaciklovirja.

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.

Peroralno uporabljeni valaciklovir ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

Valaciklovir pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Valaciklovir se skoraj popolnoma presnovi v aciklovir. Subkutana uporaba aciklovirja v mednarodno sprejetih testih ni povzročila teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih. V dodatnih študijah na podganah so opazili nepravilnosti plodov in toksične učinke pri samicah-materah med subkutano uporabo odmerkov, ki so povzročili koncentracijo aciklovirja v plazmi 100 mikrogramov/ml (to je > 10-krat več kot po enkratnem odmerku 2000 mg valaciklovirja pri človeku z normalnim delovanjem ledvic).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza

krospovidon (tip A)

povidon K90

magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry Blue 13B50578

(hipromeloza, indigotin (E132), titanov dioksid (E171), makrogol 400, polisorbat)

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 omot iz prozornega PVC/PVdC in aluminjske folije ali platenka iz HDPE z zaporko iz PP.

Pretisni omot:

5, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 in 112 tablet

Pakiranje v platenki iz HDPE:

30 in 500 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-165/12 (10 tablet)

5363-I-166/12 (42 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.2.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.5.2010