

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Valaciklovir Teva 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje valaciklovirjev klorid dihidrat v količini, ki ustreza 500 mg valaciklovirja. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, bikonveksna, podolgovata, filmsko obložena tableta z vtisnjenima napisoma »VL« in »D« in razdelilno zarezo na eni strani ter gladko površino na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 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 zostra pri imunokompetentnih odraslih (glejte poglavje 4.4).

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

##### Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

Valaciklovir je indiciran:

- za zdravljenje in supresijo okužb kože in sluznic z virusom herpes simpleks (HSV), vključno z:
  - zdravljenjem prve epizode genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih ter pri odraslih z oslabljenim imunskim sistemom,
  - zdravljenjem ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih ter pri odraslih z oslabljenim imunskim sistemom,
  - supresijo ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih ter pri odraslih z oslabljenim imunskim sistemom;
- za zdravljenje in supresijo ponavljajočih se očesnih okužb z virusom herpes simpleks (HSV) (glejte poglavje 4.4).

Klinične študije so opravili samo pri bolnikih, okuženih z virusom herpes simpleks, ki imajo oslavljen imunski sistem zaradi virusa HIV, in ne zaradi drugih vzrokov (glejte poglavje 5.1).

##### Okužbe s citomegalovirusom (CMV)

Valaciklovir je indiciran za profilakso citomegalovirusne okužbe in bolezni pri odraslih in mladostnikih po presaditvi čvrstih organov (glejte poglavje 4.4).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Bolnikom je treba svetovati, naj se začnejo zdraviti čim prej po tem, ko so jim diagnosticirali herpes zoster.

O zdravljenju, ki se je začelo več kot 72 ur po pojavu herpetičnega izpuščaja, ni podatkov.

*Imunokompetentni odrasli*

Odmerek za imunokompetentne bolnike je 1000 mg trikrat na dan 7 dni (skupni dnevni odmerek je 3000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

*Odrasli z oslabljenim imunskim sistemom*

Odmerek za bolnike, ki imajo oslabljen imunski sistem, je 1000 mg trikrat na dan najmanj 7 dni (skupni dnevni odmerek je 3000 mg) in še dva dni po tem, ko iz lezij nastanejo kraste. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

Pri bolnikih, ki imajo oslabljen imunski sistem, se priporoča protivirusno zdravljenje v roku enega tedna od nastanka mehurja ali kadarkoli, preden se lezije popolnoma spremenijo v kraste.

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

Odmerek je 500 mg valaciklovirja, ki se vzame dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 1000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

Pri ponavljajočih se epizodah, mora zdravljenje trajati od 3 do 5 dni. Pri začetnih epizodah, ki so lahko hujše, bo zdravljenje morda treba podaljšati na 10 dni. Odmerjanje se mora začeti čim prej. Pri ponavljajočih se epizodah z herpes simpleks, je najboljši čas med prodromalnim obdobjem ali takoj po pojavu prvih znakov ali simptomov. Valaciklovir lahko prepreči razvoj lezij, če ga bolnik vzame ob prvih znakih in simptomih, ki kažejo, da se bo okužba z virusom herpes simpleks ponovila.

*Ustnični herpes*

Pri ustničnem herpesu (herpetičnih mehurčkih) je zdravljenje z valaciklovirjem v odmerku 2000 mg dvakrat na dan, ki traja en dan, učinkovito pri odraslih in mladostnikih. Drugi odmerek je treba vzeti 12 ur (ne prej kot 6 ur) po prvem. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Pri tem režimu odmerjanja zdravljenje ne sme trajati več kot en dan, ker se je izkazalo, da se klinična korist s tem ne poveča. Zdravljenje se mora začeti ob najzgodnejšem simptomu herpetičnega mehurčka (*npr.* ščemenje, srbenje ali pekoč občutek).

*Odrasli z oslabljenim imunskim sistemom*

Okužbe z virusom herpes simpleks pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom je treba zdraviti vsaj 5 dni z odmerkom 1000 mg dvakrat na dan. Pred zdravljenjem je treba oceniti bolnikovo imunološko stanje in kako hudo je njegovo klinično stanje. Ob prvih epizodah, ki so lahko hujše, bo zdravljenje morda treba podaljšati na 10 dni. Odmerjanje se mora začeti čim prej. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Klinična korist je največja, če se zdravljenje začne v 48 urah. Priporoča se natančno opazovanje razvoja lezij.

Supresija ponavljajočih se okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (starih vsaj 12 let)*Imunokompetentni odrasli in mladostniki (stari vsaj 12 let)*

Odmerek je 500 mg valaciklovirja enkrat na dan. Za nekatere bolnike, ki se jim okužbe zelo pogosto ponavljajo (10- ali večkrat letno v odsotnosti zdravljenja), bo morda bolje, če dnevni odmerek 500 mg vzamejo v dveh obrokih (250 mg dvakrat na dan). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Zdravljenje je treba po 6 do 12 mesecih zterapije znova oceniti.

*Odrasli z oslabiljenim imunskim sistemom*

Odmerek je 500 mg valaciklovirja dvakrat na dan. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj). Zdravljenje je treba po 6 do 12 mesecih terapije znova oceniti.

*Profilaksa citomegalovirusne okužbe in bolezni pri odraslih in mladostnikih (starih vsaj 12 let)*

Odmerek valaciklovirja je 2000 mg štirikrat na dan. Zdravljenje se mora začeti čim prej po presaditvi. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic spodaj).

Zdravljenje po navadi traja 90 dni, vendar pa ga bo morda pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko, potrebno podaljšati.

*Posebne skupine bolnikov**Otroci*

Učinkovitosti valaciklovirja niso ocenili pri otrocih, mlajših od 12 let.

*Starejši bolniki*

Treba je upoštevati možnost, da imajo starejši bolniki okvaro ledvic, in jim ustrezno prilagoditi odmerek (glejte Okvara ledvic spodaj). Potrebna je ustrezna hidracija.

*Okvara ledvic*

Pri dajanju valaciklovirja bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Potrebna je ustrezna hidracija. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek valaciklovirja zmanjšati, kot je prikazano v Razpredelnici 1 spodaj.

Bolniki, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo, morajo dobiti odmerek valaciklovirja po hemodializi. Pogosto je treba preveriti očistek kreatinina, zlasti v obdobjih, ko se delovanje ledvic hitro spreminja, *npr.* takoj po presaditvi ledvic ali ko telo sprejme presajeni organ. Odmerek valaciklovirja je treba ustrezno prilagoditi.

*Okvara jeter*

Študije s 1000 mg odmerkom valaciklovirja, ki so jih opravili pri odraslih bolnikih, so pokazale, da bolniki z blago ali zmerno cirozo (če je funkcija jetrne sinteze ohranjena) ne potrebujejo drugačnih odmerkov.

Farmakokinetični podatki pri odraslih bolnikih z napredujočo cirozo (okvarjena funkcija jetrne sinteze in znaki portosistemskega spoja) ne kažejo, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka, vendar so klinične izkušnje omejene. Veliki odmerki (4000 mg ali več na dan) so opisani v poglavju 4.4.

**Razpredelnica 1: PRILAGODITEV ODMERKOV ZARADI OKVARE LEDVIC**

<b>Terapevtska indikacija</b>	<b>Očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Odmerek valaciklovirja<sup>a</sup></b>
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
<i>Zdravljenje herpesa zostra (pasovca) pri imunokompetentnih bolnikih in bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom</i>	≥ 50 30 do 49 10 do 29 < 10	1000 mg trikrat na dan 1000 mg dvakrat na dan 1000 mg enkrat na dan 500 mg enkrat na dan
Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)		
<i>Zdravljenje okužb z virusom herpes simpleks</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat na dan 500 mg enkrat na dan
- odrasli z oslabiljenim imunskim sistemom	≥ 30 < 30	1000 mg dvakrat na dan 1000 mg enkrat na dan

Terapevtska indikacija	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek valaciklovirja <sup>a</sup>
Zdravljenje ustničnega herpesa (herpetičnega mehurčka) pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih (alternativni enodnevni režim)	≥ 50 30 do 49 10 do 29 < 10	2000 mg dvakrat na dan 1000 mg dvakrat na dan 500 mg dvakrat na dan 500 mg posamezen odmerek
Supresija okužb z virusom herpes simpleks		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg enkrat na dan <sup>b</sup> 250 mg enkrat na dan
- odrasli z oslabljenim imunskim sistemom	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat na dan 500 mg enkrat na dan
Okužbe s citomegalovirusom (CMV)		
Profilaksa citomegalovirusnih okužb pri presaditvi organa – odrasli in mladostniki	≥ 75 50 do < 75 25 do < 50 10 do < 29 < 10 ali na dializi	2000 mg štirikrat na dan 1500 mg štirikrat na dan 1500 mg trikrat na dan 1500 mg dvakrat na dan 1500 mg enkrat na dan

<sup>a</sup> Bolniki, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo, morajo ob dnevih dialize dobiti odmerek valaciklovirja po dializi.

<sup>b</sup> Pri imunokompetentnih osebah z anamnezo 10 ali več ponovitev letno, ki se zdravijo za supresijo okužb z virusom herpes simpleks, bodo rezultati morda boljši, če bodo uporabljali odmerek 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, pri katerih obstaja tveganje za dehidracijo, zlasti pri starejših bolnikih, je treba skrbeti za zadosten vnos tekočine.

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih

Aciklovir se izloča skozi ledvice, zato je treba pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšati odmerek valaciklovirja (glejte poglavje 4.2). Ker je verjetno, da imajo starejši bolniki zmanjšano delovanje ledvic, je pri bolnikih iz te skupine treba razmisliti, ali potrebujejo manjši odmerek. Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic je tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov večje, zato je pri njih potrebna pozornost na takšne simptome. V primerih, o katerih so poročali, so bile te reakcije običajno reverzibilne ob prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Uporaba večjih odmerkov valaciklovirja pri bolnikih z okvaro jeter in pri bolnikih s presajenimi jetri

O uporabi večjih odmerkov valaciklovirja (4000 mg ali več na dan) pri bolnikih z boleznijo jeter ni na voljo nobenih podatkov. Specifičnih študij uporabe valaciklovirja pri bolnikih s presajenimi jetri niso opravili., zato je pri dajanju dnevnih odmerkov, večjih od 4000 mg, tem bolnikom, potrebna previdnost.

#### Uporaba za zdravljenje zostra

Potrebno je natančno spremljanje kliničnega odziva, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

Če odziv na peroralno zdravljenje ni zadosten, je treba pretehtati možnost intravenskega protivirusnega zdravljenja.

Bolnike z zapletom herpes zostra, *npr.* tiste z visceralno prizadetostjo, razraščnim zostrom, motoričnimi nevropatijami, encefalitisom in cerebrovaskularnimi zapleti, je treba zdraviti z intravensko protivirusno terapijo.

Intravensko protivirusno zdravljenje je potrebno tudi pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom, ki imajo oftalmični zoster, ali pri tistih z velikim tveganjem za razrast bolezni in vpletenost visceralnih organov.

#### Prenos genitalnega herpesa

Bolnikom je treba svetovati, naj se odpovejo spolnim odnosom, kadar imajo simptome, tudi če so se začeli zdraviti s protivirusnim zdravilom. Med supresivnim zdravljenjem s protivirusnimi učinkovinami so bolniki kužni veliko redkeje, vendar še vedno obstaja tveganje za prenos virusa. Zato se poleg zdravljenja z valaciklovirjem priporoča tudi varnejše spolno vedenje.

#### Uporaba pri očesnih okužbah z virusom herpes simpleks

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati klinični odziv. Kadar ni verjetno, da se bodo zadostno odzvali na peroralno zdravljenje, je treba pretehtati možnost intravenskega protivirusnega zdravljenja.

#### Uporaba pri citomegalovirusnih okužbah

Podatki o učinkovitosti valaciklovirja pri bolnikih s presajenimi organi (~200), pri katerih je tveganje za citomegalovirusno bolezen veliko (če je *npr.* darovalec CMV-pozitiven in prejemnik CMV-negativen ali med zdravljenjem z indukcijo antitimocitnega globulina), kažejo, da se sme valaciklovir uporabljati pri teh bolnikih samo, kadar zaradi varnostnih razlogov ni mogoča uporaba valganciklovirja ali ganciklovirja.

Posledica uporabe velikih odmerkov valaciklovirja, ki je potrebna za profilakso okužbe s citomegalovirusom, je lahko pogostejše pojavljanje neželenih učinkov, vključno z abnormalnimi osrednjega živčevja, v primerjavi z uporabo manjših odmerkov, ki se predpisujejo za druge indikacije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba natančno spremljati, ker se lahko pojavijo spremembe v delovanju ledvic, in jim ustrezno prilagoditi odmerke (glejte razdelek 4.2).

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

Pri kombiniranju valaciklovirja z nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic. Treba je tudi redno spremljati delovanje ledvic. To velja za sočasno uporabo z aminoglikozidi, spojinami z organoplato, kontrastnimi sredstvi, ki vsebujejo jod, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom in takrolimusom.

Aciklovir se z aktivno sekrecijo v ledvičnih tubulih izloča predvsem z urinom, v nespremenjeni obliki. Po 1000 mg odmerku valaciklovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja za približno 25 % in povečata njegovo vrednost AUC za približno 45 % tako, da zavirata aktivno sekrecijo aciklovirja v ledvicah. Če se cimetidin in probenecid vzameta sočasno z valaciklovirjem, se vrednost AUC aciklovirja poveča za približno 65 %. Na ta način lahko zvišajo koncentracije aciklovirja tudi druga sočasno uporabljena zdravila (vključno z *npr.* tenofovirjem), ki zavirajo aktivno sekrecijo v tubulih ali nanjo vplivajo s kompeticijo. Podobno lahko valaciklovir poveča plazemske koncentracije učinkovine, ki se uporabi sočasno.

Pri bolnikih, ki so zaradi zdravljenja z valaciklovirjem bolj izpostavljeni aciklovirju (če *npr.* jemljejo odmerke za zdravljenje herpesa zostra ali za profilakso okužbe s citomegalovirusom), je potrebna previdnost med sočasno uporabo z učinkovinami, ki zavirajo aktivno sekrecijo v ledvičnih tubulih.

Pri sočasni uporabi aciklovirja in neaktivnega metabolita mikofenolat mofetila (učinkovine za zaviranje imunskega odziva, ki se uporablja pri bolnikih s presajenimi organi), se je povečala tako plazemska vrednost AUC aciklovirja kot tudi neaktivnega metabolita mikofenolat mofetila. Pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno dobili valaciklovir in mikofenolat mofetil, niso opazili sprememb v najvišjih koncentracijah ali vrednostih AUC. Kliničnih izkušenj z uporabo te kombinacije je malo.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

V registrih nosečnosti (kjer so dokumentirani izidi nosečnosti 111 žensk, ki so bile izpostavljene valaciklovirju, in 1246 žensk, ki so bile izpostavljene peroralnim ali intravenskim odmerkom aciklovirja (valaciklovirjevega aktivnega metabolita); od tega je bilo 29 žensk izpostavljenih valaciklovirju in 756 žensk aciklovirju v prvem trimesečju nosečnosti) je na voljo omejeno število podatkov o uporabi valaciklovirja in zmerne količina podatkov o uporabi aciklovirja med nosečnostjo. Izkušnje iz obdobja trženja ne kažejo, da bi zdravilo povzročalo malformacije ali imelo škodljive učinke na plod oziroma novorojenčka.

Študije na živalih niso pokazale, da bi škodljivega vpliva valaciklovir na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Valaciklovir se sme med nosečnostjo uporabljati samo, če pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje.

##### Dojenje

Aciklovir, glavni valaciklovirjev metabolit, se izloča v materino mleko. Vendar ni pričakovati učinkov na dojene novorojenčke oziroma dojenčke, če se valaciklovir uporablja v terapevtskih odmerkih. Otrok v tem primeru zaužije manj kot 2 % terapevtskega intravenskega odmerka aciklovirja, ki se uporablja za zdravljenje herpesa pri novorojenčkih (glejte poglavje 5.2). Valaciklovir je treba v obdobju dojenja uporabljati previdno in samo, kadar je to klinično indicirano.

##### Plodnost

Valaciklovir ni vplival na plodnost podgan, ki so jim zdravilo dajali peroralno. Pri podganah in psih, ki so dobivali velike parenteralne odmerke aciklovirja, so opazili atrofijo testisov in odsotnost spermatogeneze. Z valaciklovirjem niso opravili študij o vplivu na plodnost pri ljudeh, vendar po šestih mesecih zdravljenja 20 bolnikov, ki so na dan dobivali od 400 do 1000 mg aciklovirja, niso opazili sprememb v številu spermijev, njihovi gibljivosti ali zgradbi.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso opravili. Pri ocenjevanju, ali je bolnik sposoben za vožnjo in upravljanje s stroji, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov valaciklovirja. Škodljivega učinka na te dejavnosti ni mogoče predvideti na podlagi farmakologije zdravilne učinkovine.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali bolniki, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z valaciklovirjem zaradi vsaj ene indikacije, sta glavobol in navzeja. Resnejši neželeni učinki, kot so trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom, akutna odpoved ledvic in nevrološke motnje, so podrobneje opisani v drugih razdelkih.

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost.

Neželeni učinki so razvrščeni v naslednje kategorije pogostnosti:

zelo pogosti	≥ 1/10,
pogosti	≥ 1/100 do < 1/10,

občasni	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ,
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ ,
zelo redki	$< 1/10.000$ .

Za razvrstitev neželenih učinkov v kategorije pogostnosti so uporabili podatke iz kliničnih preskušanj, če so med preskušnji našli dokaze o njihovi povezavi z valaciklovirjem.

Pri neželenih učinkih, odkritih v obdobju trženja zdravila, ki pa jih niso opazili med kliničnimi preskušnji, so za razvrstitev v kategorije pogostnosti uporabili najbolj konzervativno vrednost točkovne ocene (»pravilo treh«). Neželene učinke, za katere so v obdobju trženja zdravila ugotovili, da so povezani z valaciklovirjem, opazili pa so jih tudi v kliničnih preskušanjih, so razvrstili v kategorije pogostnosti na podlagi incidence iz študije. Podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj temeljijo na 5855 preskušancih, ki so bili izpostavljeni valaciklovirju med kliničnimi preskušnji, ki so zajemala več indikacij (zdravljenje herpesa zostra, zdravljenje/supresija genitalnega herpesa in zdravljenje herpetičnih mehurčkov).

#### Podatki iz kliničnih preskušanj

##### *Bolezni živčevja*

Zelo pogosti: glavobol

##### *Bolezni prebavil*

Pogosti: navzeja

#### Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Občasni: levkopenija, trombocitopenija

O levkopeniji so poročali v glavnem pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom.

##### *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

Nevrološke motnje, včasih hude, so lahko povezane z encefalopatijo, vključujejo pa zmedenost, agitacijo, konvulzije, halucinacije in komo. Ti dogodki so na splošno reverzibilni in običajno se pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali z drugimi predispozicijami (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s presajenimi organi, ki dobivajo velike odmerke (8000 mg na dan) valaciklovirja za profilakso citomegalovirusne okužbe, se nevrološke reakcije pojavljajo pogosteje v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo z manjšimi odmerki zaradi drugih indikacij.

##### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Občasni: dispneja

##### *Bolezni prebavil*

Pogosti: bruhanje, diareja

Občasni: nelagodje v trebuhu

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Občasni: reverzibilno povečanje vrednosti jetrnih testov (*npr.* bilirubin, jetrni encimi)

##### *Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: izpuščaj, vključno s fotosenzitivnostjo, pruritus

Občasni: urtikarija  
Redki: angioedem

#### *Bolezni sečil*

Občasni: bolečina v ledvicah  
Redki: okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (zlasti pri starejših bolnikih ali bolnikih z okvaro ledvic, ki dobivajo višje odmerke od priporočenih)

Bolečine v ledvicah so lahko povezane z odpovedjo ledvic.

Poročali so tudi o usedlinah aciklovirjevih kristalov v ledvičnih tubulih. Med zdravljenjem mora bolnik uživati zadostne količine tekočine (glejte poglavje 4.4).

#### Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Pri odraslih bolnikih z zelo oslabljenim imunskim sistemom, zlasti tistih z napredovalo boleznijo HIV, ki so v kliničnih preskušanjih dalj časa dobivali velike odmerke (8000 mg na dan) valaciklovirja, so poročali o nezadostnem delovanju ledvic, mikroangiopatični hemolitični anemiji in trombocitopeniji (včasih v kombinaciji). To so opazili tudi pri bolnikih, ki se niso zdravili z valaciklovirjem, vendar so imeli enake izhodiščne ali sočasne zdravstvene težave.

#### 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](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi in znaki

Pri bolnikih, ki so dobili prevelike odmerke valaciklovirja, so poročali o akutni odpovedi ledvic in nevroloških simptomih, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, agitacijo, zmanjšano stopnjo zavesti in komo. Možna sta tudi navzeja in bruhanje. Potrebna je previdnost, da bi preprečili nenamerno preveliko odmerjanje. Med primeri, o katerih so poročali, je bilo veliko bolnikov z okvaro ledvic in starejših bolnikov, ki jim niso ustrezno zmanjšali odmerka in so zato dobivali ponavljajoče se prevelike odmerke.

#### Zdravljenje

Bolnike je treba natančno opazovati zaradi morebitnih znakov toksičnosti. Hemodializa znatno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi, zato predstavlja eno od možnosti zdravljenja v primeru simptomatskega prevelikega odmerka.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: nukleozidi in nukleotidi, razen zaviralcev reverzne transkriptaze.  
Oznaka ATC: J05A B11.

#### Mehanizem delovanja

Protivirusna učinkovina valaciklovir je L-valinski ester aciklovirja. Aciklovir je purinski (gvaninski) nukleozidni analog.



Valaciklovir se pri ljudeh hitro in skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin, verjetno s sodelovanjem encima, ki se imenuje valaciklovir-hidrolaza.

Aciklovir je specifični zaviralec virusov herpesa. *In vitro* učinkuje proti virusu herpes simpleks (HSV) tipa 1 in 2, virusu varicella zoster (VZV), citomegalovirusu (CMV), virusu Epstein-Barr (EBV) in humanemu virusu herpesa 6 (HHV-6). Aciklovir zavira sintezo DNK virusa herpesa, po tem ko se fosforilira v aktivno trifosfatno obliko.

Pogoj za prvo fazo fosforilacije je aktivnost encima, specifičnega za virus. Pri virusih herpes simpleks, varicella zoster in Epstein-Barr je ta encim timidin-kinaza (TK), ki je prisoten samo v celicah, okuženih z virusom. Pri citomegalovirusu se selektivnost vsaj deloma ohranja s fosforilacijo, ki poteka preko fosfotransferaznega genskega produkta UL97. Dejstvo, da je za aktivacijo aciklovirja potreben encim, ki je specifičen za virus, pojasnjuje njegovo selektivnost.

Proces fosforilacije (pretvorba iz mono- v trifosfat) zaključijo celične kinaze. Aciklovir trifosfat kompetitivno zavira virusno DNK-polimerazo; vgrajevanje tega nukleozidnega analoga vodi do prekinitve nastajanja verige in ustavitve sinteze virusne DNK, s tem pa do zaviranja replikacije virusa.

### Farmakodinamični učinki

Odpornost na aciklovir je običajno posledica fenotipsko izraženega pomanjkanja timidin-kinaze, kar predstavlja za virus v naravnem gostitelju skrajno oviro. Opisali so zmanjšano občutljivost za aciklovir, ki nastane kot posledica majhnih sprememb virusne timidin-kinaze ali DNK-polimeraze. Virulenca teh različic je podobna virulenci pri naravnem virusu.

Spremljanje kliničnih izolatov HSV in VZV bolnikov, ki se zdravijo z aciklovirjem ali prejemajo tovrstno profilakso, je pokazalo, da so virusi z zmanjšano občutljivostjo za aciklovir izjemno redki pri imunokompetentnih bolnikih in da jih redko najdemo samo pri močno imunokomprimiranih posameznikih, *npr.* pri bolnikih s presajenim organom ali prejemnikih presadka kostnega mozga, pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo zaradi prisotnosti maligne bolezni, in pri osebah, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

### Klinične študije

#### *Okužba z virusom varicella zoster*

Valaciklovir pospešuje popuščanje bolečine; zmanjša delež bolnikov z bolečino, povezano s herpes zostrom (vključeni so tudi akutni primeri in, pri bolnikih, starejših od 50 let, poherpetična nevralgija), in njeno trajanje. Zmanjša tudi tveganje zapletov na očeh pri oftalmičnem zostru.

Intravensko zdravljenje na splošno velja za standardnega v zdravljenju zostra pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Vendar omejeni podatki kažejo, da je valaciklovir klinično koristen za zdravljenje okužbe z virusom varicella zoster (herpes zoster) pri nekaterih bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, vključno s tistimi, ki imajo raka na čvrstih organih, okužbo z virusom HIV, avtoimunske bolezni, limfom, levkemijo in presadke izvornih celic.

#### *Okužba z virusom herpes simpleks*

Pri zdravljenju očesnih okužb z virusom herpes simpleks je treba valaciklovir uporabljati skladno z ustreznimi smernicami za zdravljenje.

Študije zdravljenja in supresije genitalnega herpesa z valaciklovirjem so opravili pri bolnikih, okuženih z virusoma HIV in herpes simpleks ter s srednjo vrednostjo CD4 več kot 100 celic/mm<sup>3</sup>. Valaciklovir v odmerku 500 mg dvakrat na dan je bil za supresijo simptomatskih ponovitev učinkovitejši od odmerka 1000 mg enkrat na dan. Učinkovitost valaciklovirja v odmerku 1000 mg dvakrat na dan za zdravljenje ponovitev je bila, kar se tiče trajanja epizode herpesa, primerljiva s peroralnimi odmerki aciklovirja 200 mg petkrat na dan. Zdravljenja z valaciklovirjem niso raziskali pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo.

Dokumentirali so tudi učinkovitost valaciclovirja za zdravljenje drugih okužb kože z virusom herpes simpleks. Valaciclovir se je izkazal za učinkovitega v zdravljenju ustničnega herpesa (herpetičnih mehurčkov), mukozitisa kot posledice kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije virusa herpes simpleks zaradi odstranitve poškodovane kože z obraza in herpesa gladiatoruma. Iz preteklih izkušenj z aciklovirjem je videti, da je valaciclovir enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multififormnega eritema, herpetičnega ekcema in herpetične zanohtnice.

Dokazali so, da valaciclovir zmanjša tveganje za prenos genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih, kadar se uporablja kot supresivna terapija in v kombinaciji z varnejšim spolnim vedenjem. Opravili so dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo pri 1484 heteroseksualnih, imunokompetentnih odraslih parih, kjer je bila samo ena oseba okužena z virusom HSV-2. Rezultati so pokazali, da se je tveganje za prenos okužbe pomembno zmanjšalo: za 75 % (simptomatska pridobitev okužbe z virusom HSV-2), za 50 % (serokonverzija HSV-2) in za 48 % (celoten delež pridobitev okužbe z virusom HSV-2) pri uporabi valaciclovirja v primerjavi s placebom. Pri osebah, ki so sodelovale v podštudiji kužnosti virusa, je valaciclovir pomembno zmanjšal kužnost za 73 % v primerjavi s placebom (dodatne informacije o zmanjšanju možnosti prenosa okužbe so v poglavju 4.4).

#### *Okužba s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4.)*

Profilaksa citomegalovirusne okužbe z valaciclovirjem pri osebah po presaditvi organa (ledvica, srce) zmanjša pojavnost akutne zavrtnitve presadka, oportunističnih okužb in drugih okužb z virusom herpesa (herpes simpleks, varicella zoster). Neposredne primerjalne študije z valganciklovirjem, s katero bi lahko določili optimalni režim zdravljenja za bolnike s presajenimi čvrstimi organi, niso opravili.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Valaciclovir je predzdravilo aciklovirja. Biološka uporabnost aciklovirja, nastalega iz valaciclovirja, je približno 3,3-krat do 5,5-krat večja od tiste, ki so jo v preteklosti opazili pri peroralni uporabi aciklovirja. Po peroralni uporabi se valaciclovir dobro absorbira ter se hitro in skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin. Pri tej pretvorbi verjetno sodeluje encim valaciclovir-hidrolaza, ki so ga izolirali iz človeških jeter. Biološka uporabnost aciklovirja iz 1000 mg odmerka valaciclovirja je 54-odstotna in se ne zmanjša zaradi sočasnega zaužitja hrane.

Valaciclovirjeva farmakokinetika ni sorazmerna z odmerkom. Hitrost in obseg absorpcije se z večanjem odmerka zmanjšujeta, posledici pa sta nesorazmerno naraščanje vrednosti  $C_{max}$  v terapevtskem razponu odmerkov in zmanjšana biološka uporabnost odmerkov, večjih od 500 mg. Spodaj so prikazane ocene aciklovirjevih farmakokinetičnih parametrov pri zdravih osebah z normalno delujočimi ledvicami, ki dobijo posamezen odmerek od 250 do 2000 mg valaciclovirja.

Aciklovirjev farmakokinetični parameter		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 najvišje koncentracije, AUC = površina pod krivuljo koncentracije v času. Vrednosti  $C_{max}$  in AUC so prikazane kot srednja vrednost ± standardna deviacija. Vrednosti  $T_{max}$  so prikazane kot srednja vrednost in razpon.

Najvišje koncentracije nespremenjenega valaciclovirja v plazmi, ki ustrezajo samo 4 % najvišjih ravni aciklovirja, se pojavijo v povprečju od 30 do 100 minut po odmerku, 3 ure po prejemu odmerka pa se zmanjšajo na mejo merljivosti ali pod njo. Farmakokinetična profila valaciclovirja in aciklovirja sta po enkratnem odmerku in po ponavljajočih se odmerkih podobna. Herpes zoster, herpes simpleks in okužba z virusom HIV ne vplivajo pomembneje na farmakokinetične lastnosti valaciclovirja in

aciklovirja po peroralni uporabi valaciklovirja v primerjavi z zdravimi odraslimi. Pri prejemnikih presadkov, ki so dobivali valaciklovir v odmerku 2000 mg štirikrat na dan, so bile najvišje koncentracije aciklovirja podobne ali višje od koncentracij pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali enak odmerek. Ocenjene dnevne vrednosti AUC so znatno večje.

### Porazdelitev

Zelo malo valaciklovirja se veže na beljakovine v plazmi (približno 15 %). Prodiranje v cerebrospinalno tekočino, opredeljeno z razmerjem med vrednostmi AUC v cerebrospinalni tekočini in v plazmi, je neodvisno od delovanja ledvic. V cerebrospinalno tekočino prodre približno 25% aciklovirja in njegovega metabolita 8-OH-ACV ter približno 2,5 % metabolita CMMG.

### Biopresnova

Po peroralni uporabi se valaciklovir s presnovo prvega prehoda skozi črevo in/ali jetra pretvori v aciklovir in *L*-valin. Manjša količina aciklovirja se pretvori v metabolite. Alkohol in aldehyd-dehidrogenaza ga pretvorita v 9(karboksimetoksi)metilgvanin (CMMG) in aldehyd-oksidaža ga pretvori v 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV). Približno 88 % skupne koncentracije v plazmi predstavlja aciklovir, 11 % metabolit CMMG in 1 % metabolit 8-OH-ACV. Encimi citokroma P450 ne presnavljajo niti valaciklovirja niti aciklovirja.

### Izločanje

Valaciklovir se izloča z urinom, v glavnem kot aciklovir (več kot 80 % izločenega odmerka) in aciklovirjev metabolit CMMG (približno 14 % izločenega odmerka). V urinu so odkrili samo majhne količine metabolita 8-OH-ACV (manj kot 2 % izločenega odmerka). V nespremenjeni obliki se z urinom izloči manj kot 1 % uporabljenega odmerka valaciklovirja. Razpolovni čas izločanja aciklovirja iz plazme je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki so dobili posamezen odmerek ali ponavljajoče se odmerke valaciklovirja, približno 3 h.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Izločanje aciklovirja je sorazmerno z učinkovitostjo ledvic – hujša je okvara ledvic, bolj se izpostavljenost aciklovirju poveča. Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju, je povprečni razpolovni čas izločanja aciklovirja po odmerjanju valaciklovirja približno 14 ur, v primerjavi s približno tremi urami pri bolnikih, ki imajo zdrave ledvice (glejte poglavje 4.2).

Pri šestih osebah z normalnim delovanjem ledvic (srednja vrednost očistka kreatinina 111 ml/min, razpon 91–144 ml/min), ki so dobivale 2000 mg odmerke valaciklovirja vsakih 6 ur, in pri treh osebah s hudo okvaro ledvic (srednja vrednost  $CL_{cr}$  26 ml/min, razpon 17–31 ml/min), ki so dobivale 1500 mg odmerke vsakih 12 ur, so ocenili izpostavljenost aciklovirju ter njegovima metabolitoma CMMG in 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini v stanju dinamičnega ravnovesja. V plazmi in cerebrospinalni tekočini posameznikov s hudo okvaro ledvic so bile koncentracije aciklovirja povprečno dvakrat, koncentracije CMMG štirikrat in koncentracije 8-OH-ACV pet- do šestkrat večje v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetični podatki kažejo, da okvara jeter upočasni pretvorbo valaciklovirja v aciklovir, vendar pa ne zmanjša obsega pretvorbe. To ne vpliva na razpolovni čas aciklovirja.

#### *Nosečnice*

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

#### *Prehajanje v materino mleko*

Po peroralni aplikaciji 500 mg odmerka valaciclovirja so bile najvišje koncentracije aciklovirja ( $C_{max}$ ) v materinem mleku 0,5- do 2,3-krat višje od koncentracij aciklovirja v materinem serumu. Srednja koncentracija aciklovirja v materinem mleku je bila 2,24 mikrograma/ml (9,95 mikromola/l). Če bi doječa mati dobivala valaciclovir v odmerkih 500 mg dvakrat na dan, bi bil dojenček na dan izpostavljen peroralnemu odmerku aciklovirja približno 0,61 mg/kg/dan. Razpolovni čas izločanja aciklovirja iz materinega mleka je bil podoben razpolovnemu času izločanja iz seruma. V materinem serumu in mleku ter v dojenčkovem urinu niso odkrili nespremenjenega valaciclovirja.

### 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.

Valaciclovir ni vplival na plodnost podganjih samcev in samic, ki so jim zdravilo dajali peroralno.

Valaciclovir ni imel teratogenih učinkov pri podganah in kuncih. Skoraj popolnoma se presnovi v aciklovir. Subkutana aplikacija aciklovirja v mednarodno veljavnih preskusih ni povzročila teratogenih učinkov pri podganah in kuncih. V dodatnih študijah na podganah so pri subkutanih odmerkih, pri katerih so bile ravni aciklovirja v plazmi 100 mikrogramov/ml (več kot 10-krat višje kot pri ljudeh z normalno delujočimi ledvicami, ki dobijo posamezen 2000 mg odmerek valaciclovirja), opazili nepravilnosti plodu in toksične učinke pri samicah.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

koruzni škrob  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev stearilfumarat  
celuloza v prahu

#### Filmska obloga

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

### 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

Pretisni omoti iz prosojnega PVC/PVdC in aluminija, pretisni omoti iz OPA/aluminija/PVC in aluminija ali pretisni omoti iz PVC/Aclar in aluminija.

Velikosti pakiranj: 1, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 42, 90 in 112 filmsko obloženih tablet. Bolnišnično pakiranje po 50 (50 x 1) filmsko obloženih tablet.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/09/01592/001-011

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

Datum prve odobritve: 21.01.2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 08.10.2010

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

10. 12. 2015