

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Valaciklovir Arrow 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do skoraj bela obložena tableta, v obliki kapsule z napisom 'VA 500' na eni strani in '>' na drugi strani.

### 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 do zmerno imunosupresijo (glejte poglavje 4.4).

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

Valaciklovir je indiciran

- za zdravljenje in supresijo okužb HSV na koži in sluznicah, vključno z/s:
  - zdravljenjem prvega pojava genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih
  - zdravljenjem ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih in bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom
  - supresijo ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih in bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom.
  
- za zdravljenje in supresijo ponovitev očesnih okužb s HSV (glejte poglavje 4.4).

Klinične študije niso bile izvedene pri bolnikih, okuženih s HSV, ki so bili imunsko oslabei zaradi drugih vzrokov, ne zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje 5.1).

### Okužbe s citomegalovirusom (CMV):

Valaciclovir je indiciran za profilakso okužbe s CMV in CMV-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 potrebno naročiti, da začnejo z zdravljenjem čim prej po postavitvi diagnoze herpesa zostra. O zdravljenju, ki se začne več kot 72 ur po pojavu zostrovega izpuščaja, ni podatkov.

#### *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).

#### *Imunsko oslabei odrasli*

Odmerek pri imunsko oslabeledih bolnikih je 1000 mg trikrat dnevno najmanj sedem dni (celokupni dnevni odmerek je 3000 mg) in dva dni po nastanku krast na spremembah. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Pri imunsko oslabeledih bolnikih se protivirusno zdravljenje priporoča bolnikom, ki pridejo na pregled v enem tednu od nastanka mehurčkov ali kadarkoli pred popolnim nastankom krast na spremembah.

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

#### *Imunokompetentni odrasli in mladostniki (≥12 let)*

Odmerek je 500 mg valaciclovirja 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 mora zdravljenje trajati tri do pet dni. Pri začetnih epizodah, ki so lahko hujše, je potrebno zdravljenje včasih podaljšati na deset dni. Odmerjanje se naj začne čim prej. Za ponavljajoče se epizode herpesa simpleksa bi moralo biti to v idealnem primeru med prodromsko fazo ali tik po pojavu prvih znakov ali simptomov. Valaciclovir lahko prepreči razvoj sprememb, če ga bolnik vzame ob prvih znakih in simptomih ponovitve HSV.

#### *Herpes na ustnicah*

V primeru labialnega herpesa (herpesa na ustnicah) je za odrasle in mladostnike učinkovito zdravljenje z 2000 mg valaciclovirja dvakrat dnevno en dan. Drugi odmerek se vzame približno 12 ur (in ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje po tej odmerni shemi ne sme trajati več kot en dan, ker je dokazano, da daljše zdravljenje nima dodatnih kliničnih koristi. Zdravljenje je treba začeti ob prvem simptomu herpesa na ustnicah (npr. mravljinčenju, srbenju ali pekočem občutku).

#### *Imunsko oslabei odrasli*

Za zdravljenje HSV pri imunski oslabeledih bolnikih je odmerek 1000 mg dvakrat dnevno najmanj 5 dni, po oceni izrazitosti kliničnega stanja in bolnikovega imunološkega stanja. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na kreatininski očistek (glejte Okvara ledvic, spodaj). Za največjo klinično

korist je potrebno zdravljenje začeti v 48 ur. Priporoča se natančno spremljanje razvoja sprememb.

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

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

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

#### *Imunsko oslabei odrasli*

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

### Profilaksa okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih in mladostnikih ( $\geq 12$ 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 bolnikov

#### Otroci

Učinkovitost valaciklovirja 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 valaciklovirja bolnikom z okvaro ledvic priporočamo previdnost. Potrebno je vzdrževati primerno hidracijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno odmerek valaciklovirja zmanjšati, kot je prikazano v spodnji Preglednici 1.

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

#### Okvara jeter

Študije s 1000 mg odmerkom valaciklovirja pri odraslih bolnikih so pokazale, da prilagajanje odmerka ni potrebno pri blagi ali zmerni cirozi (ohranjeno sintezno delovanje jeter). Farmakokinetični podatki pri odraslih bolnikih z napredovalo cirozo (okvarjeno sintezno delovanje jeter in znaki portosistemskega obkroga) 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: PRILAGODITEV ODMERJANJA PRI OKVARI LEDVIC**

Terapevtska indikacija	Kreatininski očistek (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja <sup>a</sup>
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
<i>Zdravljenje herpes zostra (pasovca)</i> Pri imunokompetentnih in imunsko oslabeledih odraslih	≥ 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
- imunsko oslabeledi odrasli	≥ 30 < 30	1000 mg dvakrat dnevno 1000 mg enkrat dnevno
<i>Zdravljenje herpesa na ustnicah (ocvirkov) pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih (alternativna 1-dnevna shema)</i>	≥ 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
<i>Supresija okužbe s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg enkrat dnevno <sup>b</sup> 250 mg enkrat dnevno
- imunsko oslabeledi odrasli	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat dnevno 500 mg enkrat dnevno
Citomegalovirusne (CMV) okužbe		
<i>Profilaksa CMV pri prejemnikih presajenih parenhimskih organov pri odraslih in mladostnikih</i>	≥ 75 50 do <75 25 do <50 10 do <25 <10 ali na dializi	2000 mg štirikrat dnevno 1500 mg štirikrat dnevno 1500 mg trikrat dnevno 1500 mg dvakrat dnevno 1500 mg enkrat dnevno

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

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

### 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, posebno pri starejših, je potrebno skrbeti za zadosten vnos tekočine.

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

Aciklovir se izloča skozi ledvice, zato je potrebno pri bolnikih z okvaro ledvic odmerke 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 herpes zostra

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

Bolnike z zapleti herpes zostra, to so tisti z visceralno zajetostjo, diseminiranim herpes zostrom, motoričnimi nevropatijami, encefalitisom in možganskožilnimi zapleti, je potrebno zdraviti z intravensko protivirusno terapijo.

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

#### Prenosljivost genitalnega herpesa

Bolnikom je potrebno svetovati, da se med prisotnostjo simptomov izogibajo spolnim odnosom, čeprav so že začeli s protivirusnim zdravljenjem. Med supresivnim protivirusnim zdravljenjem je pogostnost virusnih izbruhov bistveno zmanjšana, vendar je nevarnost prenosa še vedno prisotna. Zato je poleg zdravljenja z valaciklovirjem priporočljivo, da bolniki skrbijo za varnejšo spolnost.

#### 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 CNS, 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 valaciclovirja 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 valaciclovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja in povečata AUC aciklovirja za okrog 25 % oz. 45 %, ker zmanjšata aktivno ledvično sekrecijo aciklovirja. Pri sočasni uporabi cimetidina in probenecida skupaj z valaciclovirjem 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 valaciclovirja zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljene učinkovine.

Pri bolnikih, ki so izpostavljeni višjim koncentracijam aciklovirja, ki izvira iz valaciclovirja (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 valaciclovirja 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 valaciclovirja med nosečnostjo in srednje število podatkov o uporabi aciklovirja med nosečnostjo (dokumentirani so izidi nosečnosti pri ženskah, ki so bile izpostavljene valaciclovirju ali peroralnemu ali intravenskemu aciklovirju (aktivni presnovek valaciclovirja); 111 oz. 1246 izidov (29 oz. 756 izpostavljenih med prvim trimestrom nosečnosti) in pomarketinške izkušnje ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih ne kažejo na toksični vpliv valaciclovirja na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Valaciclovir se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če potencialna korist odtehta potencialno tveganje.

##### Dojenje

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

##### Plodnost

Valaciclovir ni vplival na plodnost pri podganah pri peroralni uporabi. Pri velikih parenteralnih odmerkih aciklovirja so opazili testikularno atrofijo in aspermatogenezo pri podganah in psih. Študije plodnosti pri ljudeh z valaciclovirjem niso bile opravljene, vendar po 6 mesecih

zdravljenja dnevno s 400 do 1000 mg aciklovirja pri 20 bolnikih niso poročali o spremembah v številu semenčic, gibljivosti ali morfologiji.

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

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

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

##### Podatki kliničnih študij

###### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

###### Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

##### Podatki pomarketiških poročil

###### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: levkopenija, trombocitopenija

O levkopeniji so v glavnem poročali pri imunsko oslabeledih bolnikih.

###### Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaksija

#### Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

Pogosti: omotica

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

Redki: ataksija, disartrijska, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi

Nevrološke motnje, včasih hude, so lahko povezane z encefalopatijo in vključujejo zmedenost, agitacijo, konvulzije, halucinacije, komo. Ti dogodki so na splošno reverzibilni in se običajno pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali z drugimi predispozicijami (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki za profilakso okužbe s CMV po presaditvi prejemajo visoke odmerke (8 g dnevno) valaciclovirja, 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

Redki: okvara ledvic, akutna ledvična odpoved (še posebej pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki prejemajo višje odmerke o 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 populacijah

Poročali so o primerih oslabiljenega delovanja ledvic, mikroangiopatične hemolitične anemije in trombocitopenije (včasih v kombinaciji) pri imunsko zelo oslabilih odraslih bolnikih, zlasti pri tistih z napredovalo okužbo z virusom HIV, ki so v kliničnih preskušanjih dolgo časa dobivali velike odmerke (8 g na dan) valaciclovirja. To so opazili tudi pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni z valaciclovirjem in so imeli ista osnovna ali spremljajoča stanja.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in znaki



Pri bolnikih, ki so zaužili prevelike odmerke valaciclovirja, so poročali o akutni ledvični odpovedi in nevroloških simptomih, ki vključujejo zmedenost, halucinacije, agitacijo, zmanjšano stopnjo zavesti in komo. Pojavita se lahko tudi navzea in bruhanje. Previdnost je potrebna, da se prepreči nehoteno preveliko odmerjanje. Veliko poročil vključuje bolnike z okvaro ledvic in starejše bolnike, ki so dobili več prevelikih odmerkov, 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, če je preveliko odmerjanje simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

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

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

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

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

#### Farmakodinamski učinki

Odpornost na aciklovir je običajno posledica fenotipsko izraženega pomanjkanja timidin-kinaze, posledica česar je virus, ki je 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 osebah virusi z zmanjšano senzitivnostjo za aciklovir izjemno redki. Občasno se odkrijejo le pri zelo imunsko

oslabelih bolnikih, 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

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

Intravenska terapija se na splošno smatra kot standardna za zdravljenje zostra pri imunsko oslabelih bolnikih; vendar omejeni podatki kažejo klinično korist valaciklovirja pri zdravljenju okužb z VZV (herpes zoster) pri nekaterih imunsko oslabelih bolnikih, vključno s tistimi z rakom na parenhimskih organih, HIV, avtoimunskimi boleznimi, limfomi, levkemijo in presaditvijo 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 in supresije genitalnega herpesa z valaciklovirjem pri bolnikih, okuženih s HIV/HSV, s srednjo vrednostjo števila celic CD4 > 100 celic/mm<sup>3</sup>. Valaciklovir 500 mg dvakrat dnevno je bil bolj učinkovit pri supresiji simptomatskih ponovitev kot valaciklovir 1000 mg enkrat dnevno. 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 zaradi preplastitve ("resurfacing") obraza in herpesa gladiatorum. Glede na pretekle izkušnje z aciklovirjem, je valaciklovir verjetno enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multiformnega eritema, herpetičnega ekcema in herpetičnih zanohtnice.

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

### Okužbe s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4)

Profilaksa CMV z valaciklovirjem pri osebah po presaditvi parenhimskega 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. Hitrost 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 (PK) parametrov aciklovirja po dajanju enkratnih odmerkov 250 mg do 2000 mg valaciklovirja zdravim osebam z normalno ledvično funkcijo so prikazane spodaj.

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

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

Najvišje koncentracije nespremenjenega valaciklovirja v plazmi, ki znašajo le 4 % najvišjih 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 prejema valaciklovir v odmerku 2000 mg štirikrat dnevno, so najvišje koncentracije aciklovirja podobne ali višje od koncentracij pri zdravih prostovoljcih, ki prejema isti odmerek. Ocenjeni dnevni AUC-ji so znatno večji.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija

Po peroralnem dajanju se valaciklovir presnovi v aciklovir in *L*-valin z učinkom prvega prehoda v prebavilih in/ali jetrih. Aciklovir se v manjši meri pretvori v presnovka 9-(karboksimetoksi)metilguanin (CMMG) z alkoholno in aldehidno dehidrogenazo in 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV) z aldehidno oksidazo. Približno 88 % od celokupne kombinirane 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 % odmerka, ki se pojavi v urinu) in kot presnovek aciklovirja CMMG (približno 14 % odmerka, ki se pojavi v urinu). Presnovek 8-OH-ACV je v urinu možno zaznati le v majhnih količinah (< 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 plazemski razpolovni čas izločanja aciklovirja po enkratnih in večkratnih odmerkih valaciclovirja približno 3 ure.

### **Posebne populacije**

#### 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 valaciclovirja 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 valaciclovirja 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 valaciclovirja v aciklovir, ne pa obsega pretvorbe. Razpolovni čas aciklovirja se ne spremeni.

#### Nosečnice

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

#### Prehajanje v materino mleko

Po peroralnem odmerku 500 mg valaciclovirja 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 valaciclovir 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 seruma. Nespremenjenega valaciclovirja 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.

Valaciclovir v peroralnih odmerkih ni imel vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete:**

mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
povidon  
smukec  
magnezijev stearat

#### **Obloga tablete:**

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec

### **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**

Pakiranja s pretisnimi omoti iz Aclar/PVC/aluminija, ki vsebujejo 4, 6, 10, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 80, 90 in 112 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Arrow Generics Limited  
Unit 2, Eastman Way  
Stevenage, Herts  
SG1 4SZ  
Velika Britanija

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

5363-I-1715/10 (10 tablet)  
5363-I-1716/10 (42 tablet)

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

03.09.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18.1.2011