

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valdacir 250 mg filmsko obložene tablete
Valdacir 500 mg filmsko obložene tablete
Valdacir 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg valaciklovirja (kot valaciklovirjevega klorida monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg valaciklovirja (kot valaciklovirjevega klorida monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg valaciklovirja (kot valaciklovirjevega klorida monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg tablete: ovalne, bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velike 13,8 x 6,9 mm, z oznako VC1 na eni strani

500 mg tablete: ovalne, bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velike 17,6 x 8,8 mm, z oznako VC2 na eni strani

1000 mg tablete: ovalne, bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velike 22,0 x 11,0 mm, z oznako VC3 na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

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

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

Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

Zdravilo Valdacir je indicirano

- za zdravljenje in supresijo okužb HSV na koži in sluznicah, vključno z/s:
 - zdravljenjem prvega pojava genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah,

- zdravljenjem ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah,
- supresijo ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah;
- 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 oslabeledi zaradi drugih vzrokov, ne zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje 5.1).

Okužbe s citomegalovirusom (CMV):

Zdravilo Valdacir je indicirano 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 in oftalmični 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 zostrovega izpuščaja, ni podatkov.

Imunokompetentni odrasli

Pri imunokompetentnih bolnikih 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).

Imunsko oslabeledi odrasli

Pri imunsko oslabeledih bolnikih 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 imunsko oslabeledih bolnikih je protivirusno zdravljenje priporočljivo za bolnike, 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 valaciklovirja je 500 mg dvakrat na dan (celotni dnevni odmerek 1000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Za ponavljajoče se epizode mora zdravljenje trajati od tri do pet dni. Za začetne epizode, ki so lahko hujše, je treba zdravljenje včasih podaljšati na deset dni. Zdravilo je treba začeti uporabljati 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. Če je zdravilo Valdacir uporabljeno ob prvih znakih in simptomih ponovitve HSV, lahko prepreči razvoj sprememb.

Herpes na ustnicah

V primeru herpesa na ustnicah (ocvirkov) je za odrasle in mladostnike učinkovito zdravljenje 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 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 ocvirkov (npr. mravljinčenju, srbenju ali pekočem občutku).

Imunsko oslabei odrasli

Za zdravljenje HSV pri imunsko oslabilih odraslih je odmerek 1000 mg dvakrat na dan vsaj 5 dni, po oceni izrazitosti kliničnega stanja in bolnikovega imunološkega stanja. Za začetne epizode, ki so lahko hujše, je treba zdravljenje včasih podaljšati na deset dni. Zdravilo je treba začeti uporabljati čim prej. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Za največjo klinično korist je treba zdravljenje začeti v 48 urah. Natančno je treba spremljati razvoj sprememb.

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

Imunokompetentni odrasli in mladostniki (≥ 12 let)

Odmerek je 250 mg valaciklovirja dvakrat na dan (celoten dnevni odmerek je 500 mg). Nekaterim bolnikom z zelo pogostimi ponovitvami (≥ 10 /leto brez 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.

Imunsko oslabei odrasli

Odmerek je 500 mg valaciklovirja 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.

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

Odmerek valaciklovirja je 2000 mg 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, vendar je lahko pri bolnikih z velikim tveganjem potrebno podaljšanje.

Posebne skupine bolnikov

Otroci

Učinkovitost valaciklovirja ni ocenjena pri otrocih, mlajših od 12 let.

Starejši bolniki

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba valaciklovir uporabljati previdno. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek valaciklovirja zmanjšati, kot prikazuje Preglednica 1 spodaj.

Bolniki na intermitentni hemodializi morajo dobiti odmerek valaciklovirja po opravljeni hemodializi. Očistek kreatinina je treba pogosto kontrolirati, zlasti med obdobji hitrega spreminjanja delovanja ledvic, npr. takoj po presaditvi ali vsaditvi ledvice. Odmerek valaciklovirja 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 porto sistemskega obkroga) ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, toda kliničnih izkušenj je malo. Za večje odmerke (4000 mg ali več na dan) glejte poglavje 4.4.

Preglednica 1: PRILAGODITEV ODMERJANJA PRI OKVARI LEDVIC

Terapevtska indikacija	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja ^a
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
<i>Zdravljenje herpesa zostra (pasovca) pri imunokompetentnih in imunsko oslabilih odraslih</i>	≥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)		
<i>Zdravljenje okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥30	500 mg dvakrat na dan
	< 30	500 mg enkrat na dan
- imunsko oslabei odrasli	≥30	1000 mg dvakrat na dan
	< 30	1000 mg enkrat na dan
<i>Zdravljenje herpesa na ustnicah (ocvirkov) pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih (alternativna 1-dnevna 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	enkratno odmerek 500 mg
<i>Supresija okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥30	250 mg dvakrat na dan ^b
	< 30	250 mg enkrat na dan
- imunsko oslabei odrasli	≥30	500 mg dvakrat na dan
	< 30	250 mg dvakrat na dan
Okužbe s citomegalovirusom (CMV)		
<i>Profilaksa CMV pri prejemnikih presajenih parenhimskih organov pri odraslih in mladostnikih</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 odmerek dobiti na dan dialize po dializiranju.

^b Za supresijo HSV pri imunokompetentnih osebah z anamnezo ≥ 10 ponovitev na leto je mogoče boljše rezultate doseči z 250 mg dvakrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, aciklovir ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stanje hidracije

Poskrbeti je treba, da bolniki s tveganjem za dehidracijo, zlasti starejši, pijejo dovolj tekočine.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih

Aciklovir se odstrani skozi ledvice, zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerke valaciclovirja zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je možno zmanjšano delovanje ledvic, zato je pri teh bolnikih to potrebno upoštevati in po potrebi zmanjšati odmerek. Tako starejši bolniki kot bolniki z okvaro ledvic imajo tudi večje tveganje nevroloških neželenih učinkov in jih je treba natančno nadzirati glede znakov teh učinkov. V opisanih primerih so bile te reakcije po prenehanju zdravljenja praviloma reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Uporaba velikih odmerkov valaciclovirja pri okvari jeter in presaditvi jeter

O uporabi večjih odmerkov valaciclovirja (4000 mg ali več na dan) pri bolnikih z boleznijo jeter ni podatkov. Specifične študije valaciclovirja pri bolnikih s presajenimi jetri niso bile izvedene, zato je treba dnevne odmerke, večje od 4000 mg, pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Uporaba za zdravljenje zostra

Klinični odziv je treba natančno spremljati, zlasti pri imunsko oslabeledih bolnikih.

Če je odziv na peroralno zdravljenje ocenjen kot nezadosten, pride v poštev intravensko protivirusno zdravljenje.

Bolnike, ki imajo zapleten herpes zoster, tj. takšnega z visceralno zajetostjo, diseminiran zoster, motorične nevropatije, encefalitis ali cerebrovaskularne zaplete, je treba zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Poleg tega je treba imunsko oslabelede bolnike z oftalmičnim zoztrom ali bolnike z zelo velikim tveganjem razsoja bolezni in zajetja visceralnih organov zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Prenos genitalnega herpesa

Bolnikom je treba naročiti, naj se izognejo spolnim odnosom, kadar imajo simptome, tudi če se je zdravljenje s protivirusnim zdravilom že začelo. Med supresivnim zdravljenjem s protivirusnimi zdravili se pogostnost izločanja virusov bistveno zmanjša. Toda tveganje prenosa še obstaja. Zato je poleg zdravljenja z valaciclovirjem priporočljivo, da bolniki skrbijo za varnejšo spolnost.

Očesne okužbe 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 (~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, potrebni za profilakso CMV, lahko povzročijo pogostejše neželene učinke, vključno z motnjami delovanja centralnega živčevja, kot so opaženi z manjšimi odmerki, uporabljenimi za druge indikacije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba natančno nadzirati glede sprememb delovanja ledvic in odmerke ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba valaciklovirja v kombinaciji z nefrotoksičnimi zdravili zahteva previdnost, še zlasti pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic in redno spremljanje delovanja ledvic. To velja za sočasno uporabo z aminoglikozidi, organskimi spojinami s platino, kontrastnimi sredstvi z jodom, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom in takrolimusom.

Aciklovir se izloči predvsem nespremenjen v urinu z aktivno ledvično tubularno sekrecijo. Po odmerku 1000 mg valaciklovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja za 25% in povečata AUC aciklovirja za 45 %, ker zavreta aktivno ledvično sekrecijo aciklovirja. Cimetidin in probenecid, uporabljena skupaj z valaciklovirjem, 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 ali zavirajo aktivno tubularno sekrecijo. Podobno lahko tudi uporaba valaciklovirja poveča koncentracijo sočasno uporabljenih učinkovin v plazmi.

Pri bolnikih, pri katerih je izpostavljenost aciklovirju iz valaciklovirja večja (npr. v odmerkih za zdravljenje zostra ali profilakso CMV), je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravil, ki zavirajo aktivno tubularno sekrecijo.

Med sočasno uporabo aciklovirja in mofetilmikofenolata, imunosupresiva, ki se uporablja pri bolnikih s presadki, so ugotovili povečanje AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mofetilmikofenolata v plazmi. Med sočasno uporabo valaciklovirja in mofetilmikofenolata pri zdravih prostovoljcih niso opazili sprememb največje koncentracije ali AUC. Kliničnih izkušenj s to kombinacijo je malo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Maloštevilni podatki o uporabi valaciklovirja in srednje številni podatki o uporabi aciklovirja med nosečnostjo so na voljo iz registrov nosečnosti (ki imajo zajete 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 postmarketinske izkušnje ne kažejo na pojav malformacij ali toksičnih učinkov za plod ali novorojenčka. Študije na živalih ne kažejo, da bi imel valaciklovir toksične učinke 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 materinem mleku. 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 opazali atrofijo testisov in aspermatogenezo. Z valaciklovirjem ni bilo izvedenih študij plodnosti pri človeku, toda pri 20 bolnikih, po 6-mesečnem vsakodnevem zdravljenju 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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov valaciklovirja. Poleg tega iz farmakologije zdravilne učinkovine ni mogoče napovedati škodljivega vpliva na ti dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka (NU), ki so ju pri vsaj eni indikaciji navajali bolniki, zdravljeni z valaciklovirjem v kliničnih raziskavah, 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 označevanja.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Za razvrstitev neželenih učinkov so uporabljene naslednje kategorije pogostnosti:

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 $\leq 1/1.000$, v
Zelo redki	$\leq 1/10.000$

Za določitev kategorije pogostnosti neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki kliničnih preskušanj, če so obstajali dokazi o povezanosti z valaciklovirjem.

Za neželene učinke, ki so bili ugotovljeni med postmarketinško uporabo, niso pa bili zabeleženi v kliničnih raziskavah, je bila za dodelitev kategorije pogostnosti neželenega učinka uporabljena najbolj konzervativna vrednost točkovne ocene ("pravilo treh"). Za neželene učinke, za katere je bilo med postmarketinško uporabo ugotovljeno, da so povezani z valaciklovirjem in so bili zabeleženi v kliničnih raziskavah, je bila za dodelitev kategorije pogostnosti neželenega učinka uporabljena incidenca v študijah. Podatkovna baza o varnosti kliničnih raziskav temelji na podatkih o 5855 posameznikih, ki so bili v kliničnih preskušanjih izpostavljeni valaciklovirju za različne indikacije (zdravljenje herpesa zostra, zdravljenje/supresija genitalnega herpesa in zdravljenje labialnega herpesa ["ocvirkov"]).

Podatki kliničnih raziskav

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Postmarketinški podatki

Preglednica 2: POSTMARKETINŠKI PODATKI

zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				

		leukopenija, trombocitopenija (levkopenija je bila opisana predvsem pri imunsko oslabeledih bolnikih).		
Bolezni imunskega sistema				
			anafilaksija	
Psihiatrične motnje in bolezni živčevja *				
	omotica	zmedenost, halucinacije, zmanjšanje zavesti, tremor, agitiranost	ataksija, dizartrija, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi, delirij	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		dispneja		
Bolezni prebavil				
	bruhanje, driska	nelagodje v trebuhu		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
		reverzibilno zvišanje jetrnih funkcijskih testov (npr. bilirubina, jetrnih encimov)		
Bolezni kože in podkožja				
	izpuščaji, vključno s fotosenzibilnostjo, srbenje	urtikarija	angioedem	
Bolezni sečil **				
		ledvične bolečine, hematurija (pogosto povezana z drugimi zapleti na ledvicah)	okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (zlasti pri starejših bolnikih ali bolnikih z okvaro ledvic, ki prejemajo odmerke, večje od priporočenih)	

*Nevrološke motnje, včasih hude, so lahko povezane z encefalopatijo in vključujejo zmedenost, vznemirjenost, konvulzije, halucinacije, komo. Ti dogodki so na splošno reverzibilni in se običajno pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali z drugimi rizičnimi dejavniki (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s presaditvijo organov, ki prejemajo visoke odmerke valaciclovirja (8000 mg dnevno) za preventivo okužbe s CMV, so se nevrološke motnje pojavile pogosteje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli nižje odmerke za druge indikacije.

**Ledvične bolečine so lahko povezane z odpovedjo ledvic.

**Opisana je bila tudi intratubularna precipitacija kristalov aciklovirja v ledvicah. Med zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezen vnos tekočine (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Opisani so primeri insuficience ledvic, mikroangiopatične hemolitične anemije in trombocitopenije (včasih v kombinaciji) pri imunsko zelo oslabeledih bolnikih, zlasti bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, ki so v kliničnih raziskavah dolgo časa dobivali velike odmerke (8000 mg na dan) valaciklovirja. To so opažali tudi pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni z valaciklovirjem in so imeli iste osnovne oz. spremljajoče bolezni.

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 zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

V primerih prevelikega odmerjanja valaciklovirja so opisani akutna odpoved ledvic in nevrološki simptomi, med njimi zmedenost, halucinacije, agitiranost, zmanjšanje zavesti in koma. Pojavita se lahko tudi navzea in bruhanje. Potrebna je previdnost, da bi preprečili naključno preveliko odmerjanje. V številnih opisanih primerih je šlo za bolnike z okvaro ledvic ali za starejše bolnike, ki so dobili več prevelikih odmerkov, ker jim odmerkov niso ustrezno zmanjšali.

Zdravljenje

Bolnike je treba natančno opazovati glede znakov toksičnosti. Hemodializa bistveno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi in je zato lahko ena od možnosti zdravljenja, 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 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 herpes virusov. *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 encima, specifičnega za virus. Pri HSV, VZV in EBV je ta encim virusna timidin-kinaza (TK), ki se nahaja le v celicah, okuženih z virusom. Pri CMV se selektivnost ohrani s fosforilacijo; vsaj deloma je posredovana prek fosfotransferaznega genskega produkta UL97. Ta pogoj aktivacije aciklovirja z encimom, specifičnim za virus, v veliki meri pojasni njegovo selektivnost.

Fosforilacijo dokončajo (pretvorba iz monofosfata v trifosfat) celične kinaze. Aciklovir trifosfat kompetitivno zavira virusno DNA-polimerazo, posledica vgradnje tega nukleozidnega analoga pa je dokončna zaključitev verige. To ustavi sintezo virusne DNA in tako onemogoči replikacijo virusa.

Farmakodinamski učinki

Odpornost je po navadi posledica fenotipa s pomanjkanjem timidin-kinaze, kar pa je za virus v naravnem gostitelju velika pomanjkljivost. Manjša občutljivost za aciklovir je bila opisana kot posledica majhnih sprememb v virusni timidin-kinazi ali DNA-polimerazi. Virulenca teh variant je podobna virulenci divjega tipa virusa.

Nadzor kliničnih izolatov HSV in VZV od bolnikov, ki so dobivali aciklovir za zdravljenje ali profilakso, je pokazalo, da so virusi z manjšo občutljivostjo za aciklovir pri imunokompetentnih osebah izredno redki. Redko se pojavljajo pri zelo imunsko oslabeledih osebah, 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 pojemanje in izginotje bolečine: skrajša trajanje bolečine in zmanjša delež bolnikov z bolečinami zaradi herpesa zostra, vključno z akutno in (pri bolnikih, starejših od 50 let) tudi postherpetično nevralgijo. Valaciklovir zmanjša tveganje očesnih zapletov oftalmičnega herpesa zostra.

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

Okužba z virusom herpes simpleks

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

Študije zdravljenja in supresije genitalnega herpesa z valaciklovirjem so bile izvedene pri bolnikih sočasno okuženih s HIV/ HSV in medianim številom CD4 > 100 celic/mm³. Odmerek valaciklovirja 500 mg dvakrat na dan je bil za supresijo simptomatskih ponovitev boljši od 1000 mg enkrat na dan. Odmerek valaciklovirja 1000 mg dvakrat na dan je bil za zdravljenje ponovitev primerljiv peroralnemu odmerku aciklovirja 200 mg petkrat na dan glede trajanja epizod herpesa. Valaciklovir ni raziskan pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo.

Dokumentirana je učinkovitost valaciklovirja za zdravljenje drugih okužb kože s HSV. Valaciklovir se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju herpesa na ustnicah (ocvirkov), mukozitisa zaradi kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije HSV zaradi preplastitve ("resurfacing") obraza in herpesa gladiatorum. Na podlagi preteklih izkušenj z aciklovirjem je valaciklovir verjetno enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multififormnega eritema, herpetičnega ekcema in herpetične zanohtnice.

Dokazano je, da valaciklovir zmanjša tveganje prenosa genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih, če je uporabljen kot supresivno zdravljenje in v kombinaciji z ukrepi za varnejšo spolnost. Dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila izvedena pri 1484 heteroseksualnih odraslih parih, diskordantnih 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. 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).

Okužba s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4)

Profilaksa CMV z valaciklovirjem pri osebah s presajenim parenhimskim organom (ledvica, srce) ali presaditvijo kostnega mozga 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 terapevtsko vodenje pri bolnikih 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 tiste, ki je bila v preteklosti ugotovljena 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 iz 1000 mg valaciklovirja je 54 % in je hrana 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 parametrov aciklovirja po uporabi enkratnih odmerkov od 250 mg do 2000 mg valaciklovirja pri zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

Farmakokinetični 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 po času. Vrednosti C_{max} in AUC pomenijo povprečje ± standardni odklon. Vrednosti t_{max} pomenijo mediano in razpon.

Največja koncentracija nespremenjenega valaciklovirja v plazmi je le približno 4 % največje koncentracije aciklovirja. Pojavi se mediano od 30 do 100 minut po odmerku in je 3 ure po odmerku pod mejo kvantifikacije. Farmakokinetična profila valaciklovirja in aciklovirja sta po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju podobna. Herpes zoster, herpes simpleks in okužba s HIV farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja po peroralni uporabi valaciklovirja ne spremenijo bistveno v primerjavi z zdravimi odraslimi. Pri prejemnikih presadkov, ki so dobivali 2000 mg valaciklovirja 4-krat na dan, je bila največja koncentracija aciklovirja podobna ali večja kot pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali enak odmerek. Ocenjene dnevne AUC so občutno 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 med prvim prehodom s presnovo v prebavilih in/ali jetrih pretvori v aciklovir in L-valin. Aciklovir se z alkoholno in aldehidno dehidrogenazo v majhni meri pretvori v presnovek (karboksimetoksi) metilganin (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 presnovita z encimi citokroma P450.

Izločanje

Valaciklovir se izloči v urinu predvsem kot aciklovir (več kot 80 % odmerka, ki se pojavi v urinu) in kot presnovka 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 plazemski eliminacijski razpolovni čas aciklovirja po enkratnem in večkratnem odmerjanju valaciklovirja približno 3 ure.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odstranjevanje aciklovirja je povezano z delovanjem ledvic in z naraščajočo okvaro ledvic se izpostavljenost aciklovirju poveča. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je povprečen eliminacijski razpolovni čas aciklovirja po uporabi valaciklovirja približno 14 ur, v primerjavi s približno 3 urami v primeru normalnega delovanja 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 sta bili koncentraciji aciklovirja, CMMG oziroma 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini v povprečju 2-krat, 4-krat oziroma 5- do 6-krat večji 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 ni spremenjen.

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 odmerka valaciklovirja je bila največja koncentracija (C_{max}) aciklovirja v materinem mleku od 0,5- do 2,3-krat večja kot 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. Eliminacijski razpolovni čas 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 tablete

mikrokristalna celuloza
povidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

opadry white y-5-7068:
hipromeloza
hidroksipropilceluloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija

Vsebniki iz HDPE z zaporko iz LDPE, zavarovano pred posegom

250 mg tablete:

Velikosti pakiranj (pretisni omoti): 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90, 100 filmsko obloženih tablet

Velikosti pakiranj (plastenke): 10, 30, 100, 250 filmsko obloženih tablet

500 mg tablete:

Velikosti pakiranj (pretisni omoti): 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90, 100 filmsko obloženih tablet

Velikosti pakiranj (plastenke): 10, 30, 100, 250 filmsko obloženih tablet

1000 mg tablete:

Velikosti pakiranj (pretisni omoti): 3, 7, 10, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 42, 50, 60, 90, 100 filmsko obloženih tablet

Velikosti pakiranj (plastenke): 10, 30, 100, 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/09/01594/001-050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 06.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.02.2016