

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valaciclovir Mylan 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje valacicloviri hydrochloridum dihydricum v množství odpovídajícím valaciclovirum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „VC 500“ na jedné straně a „G“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce virem Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Přípravek Valaciclovir Mylan je indikován k léčbě herpes zoster (pásového oparu) a oční formy herpes zoster u imunokompetentních dospělých osob (viz bod 4.4).

Přípravek Valaciclovir Mylan je indikován k léčbě herpes zoster u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou imunosupresí (viz bod 4.4).

Infekce virem Herpes simplex (HSV)

Přípravek Valaciclovir Mylan je indikován

- k léčbě a prevenci (supresi) kožních a slizničních onemocnění způsobených virem HSV, včetně:
 - léčby iniciálních epizod herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých.
 - léčby recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících, a u imunokompromitovaných dospělých.
 - prevence recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých.
- k léčbě a prevenci recidivujících očních forem infekce virem HSV u imunokompetentních

dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých (viz bod 4.4)

Klinické studie nebyly provedeny u HSV infikovaných pacientů imunokompromitovaných z jiných příčin, než je HIV infekce (viz bod 5.1).

Cytomegalovirové (CMV) infekce

Valaciclovir Mylan je indikován k profylaxi infekce CMV a onemocnění po transplantaci orgánů u dospělých a dospívajících (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Infekce virem Varicella zoster (VZV) – herpes zoster a oční formy herpes zoster

Pacienti mají být poučeni, aby zahájili léčbu co nejdříve po stanovení diagnózy herpes zoster. K léčbě zahájené později než 72 hodin po výsevu herpes zoster nejsou k dispozici žádné údaje.

Dospělí s dostatečnou funkcí imunitního systému

Dávka u imunokompetentních pacientů je 1000 mg 3x denně po dobu 7 dnů (3000 mg celková denní dávka). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

Dospělí s poruchou imunitního systému

Dávka u pacientů s poruchou imunitního systému je 1000 mg 3x denně po dobu alespoň 7 dnů (3000 mg celková denní dávka) a po dobu 2 dnů od vytvoření krust. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

U pacientů s poruchou imunitního systému je antivirová léčba doporučena do jednoho týdne od tvorby puchýřků nebo kdykoli před kompletním vytvořením krust.

Léčba infekcí virem Herpes simplex (HSV) u dospělých a dospívajících (≥ 12 let)

Dospělí a dospívající (≥ 12 let) s dostatečnou funkcí imunitního systému

Přípravek Valaciclovir Mylan se podává v dávce 500 mg 2x denně (1000 mg celková denní dávka). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

Při recidivách má léčba trvat 3 až 5 dnů. Při iniciálních epizodách, které mohou být závažnější, lze léčbu prodloužit až na 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve. U recidivujících infekcí virem HSV by to mělo být nejlépe v prodromálním stadiu, nebo ihned po výskytu prvních příznaků onemocnění. Přípravek Valaciclovir Mylan může zabránit vývoji lézí, zahájí-li se jeho podávání při prvních příznacích recidivy infekčního onemocnění způsobeného virem HSV.

Herpes labialis

Při herpes labialis (opar) je účinná léčba u dospělých i dospívajících 2000 mg přípravku Valaciclovir Mylan 2x denně během jednoho dne. Druhá dávka se užívá přibližně 12 hodin (ne dříve než 6 hodin) po první dávce. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Při použití tohoto režimu dávkování nemá léčba trvat déle jeden den, protože bylo prokázáno, že delší léčba nepřináší již žádný další klinický prospěch. Léčba má být zahájena při prvních příznacích herpes labialis (brnění, svědění nebo pálení).

Dospělí s poruchou imunitního systému

Při léčbě HSV u dospělých s poruchou imunitního systému se podává dávka 1000 mg 2x denně po dobu alespoň 5 dnů, podle klinického stavu a závažnosti poruchy imunitního systému pacienta. Při iniciálních epizodách, které mohou být závažnější, lze léčbu prodloužit až na 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Aby bylo dosaženo co nejlepšího klinického výsledku, je třeba léčbu zahájit v průběhu 48 hodin. Doporučuje se pečlivé sledování vývoje lézí.

Prevence recidivujících infekcí virem Herpes simplex (HSV) u dospělých a dospívajících (≥ 12 let)

Dospělí a dospívající (≥ 12 let) s dostatečnou funkcí imunitního systému

Přípravek Valaciclovir Mylan se podává v dávce 500 mg jednou denně. U některých pacientů s velmi častými recidivami (≥ 10 recidiv onemocnění během jednoho roku bez léčby) může být prospěšnější podávat denní dávku 500 mg rozděleně ve dvou dílčích dávkách (250 mg 2x denně). (Valaciclovir Mylan v síle 250 mg není v ČR registrován, na trhu jsou jiné přípravky o této síle). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Léčbu je třeba po 6 až 12 měsících znovu zhodnotit.

Dospělí s poruchou imunitního systému

Přípravek Valaciclovir Mylan se podává v dávce 500 mg 2x denně. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Léčbu je třeba po 6 až 12 měsících znovu zhodnotit.

Profylaxe cytomegalovirové infekce (CMV) a onemocnění u dospělých a dospívajících (≥ 12let)

Dávka přípravku Valaciclovir Mylan je 2000 mg 4x denně. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po transplantaci. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Délka léčby je obvykle 90 dnů, ale u vysoce rizikových pacientů může být nutné její prodloužení.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Valaciclovir Mylan nebyla u dětí mladších 12 let stanovena.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné vzít v úvahu možnost poruchy renálních funkcí, podle které je třeba dávkování upravit (viz níže Porucha renálních funkcí). Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Porucha funkce ledvin

Podávání přípravku Valaciclovir Mylan pacientům s poruchou renálních funkcí je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci. Dávka přípravku Valaciclovir Mylan má být u pacientů s poruchou renálních funkcí snížena, jak ukazuje tabulka 1 níže.

U pacientů, kteří podstupují intermitentní hemodialýzu, je třeba podávat přípravek Valaciclovir Mylan 500 mg po provedení hemodialýzy. Je třeba častěji monitorovat clearance kreatininu, zvláště během období rychlých změn renálních funkcí, např. ihned po transplantaci ledviny nebo po připojení (engraftment). Dávku přípravku Valaciclovir Mylan je proto třeba upravit.

Porucha funkce jater

Studie hodnotící dávku 1000 mg valacikloviru u dospělých pacientů prokázaly, že u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou (při zachování syntetických jaterních funkcí) není nutná úprava dávky. Farmakokinetické údaje u dospělých pacientů s pokročilou jaterní cirhózou (porucha syntetických jaterních funkcí a průkaz porto-systémového zkratu) nenaznačují na nutnost úpravy dávkování, klinické zkušenosti jsou však omezené. Pro vyšší dávky (4000 mg nebo více denně) viz bod 4.4.

Tabulka 1: Úprava dávek u pacientů s poškozením ledvin

Terapeutické indikace	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování valacikloviru ^a
Infekce způsobené virem Varicella-Zoster (VZV)		
<i>Léčba herpes zoster (pásový opar)</i>	≥ 50	1000 mg třikrát denně
	30 až 49	1000 mg dvakrát denně
Imunokompetentní a	10 až 29	1000 mg jednou denně
imunokompromitovaní dospělí	< 10	500 mg jednou denně
Infekce způsobené virem Herpes Simplex (HSV)		
<i>Léčba HSV infekcí</i>		
Imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30	500 mg dvakrát denně
	< 30	500 mg jednou denně
Imunokompromitovaní dospělí	≥ 30	1000 mg dvakrát denně
	< 30	1000 mg jednou denně
<i>Léčba herpes labialis (opar rtu) u imunokompetentních dospělých a dospívajících (alternativní jednodenní léčba)</i>	≥ 50	dvakrát denně 2000 mg – trvání léčby 1 den
	30 až 49	dvakrát denně 1000 mg – trvání léčby 1 den
	10 až 29	dvakrát denně 500 mg – trvání léčby 1 den
	< 10	500 mg v jediné dávce
<i>Potlačení infekce HSV</i>		
Imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30	500 mg jednou denně ^b
	< 30	250 mg jednou denně
Imunokompromitovaní dospělí	≥ 30	500 mg dvakrát denně
	< 30	500 mg jednou denně
Cytomegalovirová (CMV) infekce		
<i>Profylaxe CMV u pacientů po transplantaci pevných orgánů u dospělých a dospívajících</i>	≥ 75	2000 mg čtyřikrát denně
	50 až < 75	1500 mg čtyřikrát denně
	25 až < 50	1500 mg třikrát denně
	10 až < 25	1500 mg dvakrát denně
	< 10 nebo na dialýze	1500 mg jednou denně

^a U pacientů s intermitentní hemodialýzou je třeba podat dávku v den dialýzy po jejím ukončení.

^b Při potlačování HSV u imunokompetentních pacientů s anamnézou ≥ 10 recidiv/rok je možné, že při podávání dávky 250 mg dvakrát denně bude dosaženo lepších výsledků.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo aciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

V souvislosti s léčbou valaciklovirem byly hlášeny případy DRESS, které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepsání by pacienti měli být informováni o známkách a příznacích DRESS a pečlivě sledováni s ohledem na výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující DRESS, je třeba valaciklovir okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby). Pokud se u pacienta vyvinula DRESS v souvislosti s použitím valacikloviru, nesmí být léčba valaciklovirem u tohoto pacienta znovu zahájena.

Stav hydratace

U pacientů ohrožených dehydratací, zejména u starších pacientů, je nutno dbát na dostatečný přísun tekutin.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a u starších pacientů

Aciklovir se vylučuje ledvinami a u pacientů s poruchou funkce ledvin je proto nutné snížit dávku valacikloviru (viz bod 4.2). Starší pacienti mohou trpět poruchou funkce ledvin a je proto třeba při léčbě této skupiny pacientů zvážit možnou potřebu snížení dávky. U starších pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin je zvýšené riziko vzniku neurologických nežádoucích účinků, a proto je třeba pečlivě monitorovat známky takových nežádoucích účinků. Hlášené případy naznačují, že tyto nežádoucí účinky jsou obvykle po přerušení léčby reverzibilní (viz bod 4.8).

Užívání vysokých dávek valacikloviru u pacientů s poruchou funkce jater nebo po transplantaci jater

O používání vysokých dávek valacikloviru (4000 mg denně nebo i více) u pacientů s dysfunkcí jater nejsou k dispozici žádné údaje. Nebyly provedeny žádné specifické studie použití valacikloviru u pacientů po transplantaci jater, a proto je u těchto pacientů nutné dbát při podávání dávek vyšších než 4000 mg opatrnosti.

Použití k léčbě herpes zoster

Klinická odpověď by měla být, zvláště u imunokomprimovaných pacientů, pečlivě sledována. Podání intravenózní antivirové léčby by mělo být zváženo, pokud je odpověď na perorální léčbu nedostatečná.

Pacienti s komplikovaným herpes zoster, tj. např. pacienti s viscerálním poškozením, diseminovaným herpes zoster, s motorickými neuropatiemi, encefalitidou a cerebrovaskulárními komplikacemi, mají být léčeni intravenózními antiviroty.

Pacienti s poruchou imunitního systému s herpes zoster oftalmicus nebo pacienti s vysokým rizikem diseminace onemocnění a zasažením viscerálních orgánů mají být léčeni intravenózními antiviroty.

Přenos herpes genitalis

Pacientům je třeba doporučit, aby se vyvarovali pohlavního styku v době přítomnosti příznaků onemocnění, a to i v případě, když již byla zahájena antivirová léčba. V průběhu preventivní léčby antiviroty je četnost šíření viru významně snížena. Riziko přenosu však stále přetrvává. Proto je třeba současně s léčbou valaciklovirem dodržovat zásady bezpečného pohlavního styku.

Použití u očních forem infekce HSV

U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat klinickou odpověď na léčbu. V případě, kdy není

pravděpodobné, že odpověď na perorální léčbu bude dostatečná, je třeba zvážit podávání intravenózních antivirotik.

Použití u infekcí CMV

Údaje o účinnosti valacikloviru u trasplantovaných pacientů (~200) s vysokým rizikem CMV onemocnění (např. dárce CMV-pozitivní/příjemce CMV negativní, nebo použití anti-tymocin globulin indukční léčby) ukazují, že valaciklovir může být podán těmto pacientům pouze, pokud bezpečnostní hledisko zabrání užití valgancikloviru, nebo gancikloviru.

Vysoká dávka valacikloviru, jaká je požadována k profylaxi CMV, může vést k častějšímu výskytu nežádoucích účinků, včetně poruch CNS, než které jsou pozorovány při podávání nižších dávek u jiných indikací (viz bod 4.8). Pacienti musí být pečlivě sledováni pro možnost změny funkcí ledvin a podle toho mají být upravené dávky (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinaci valacikloviru s nefrotoxickými léčivými přípravky je třeba podávat s opatrností, zvláště u pacientů s poruchou ledvinových funkcí a je nutné pravidelné sledování renálních funkcí. Toto se týká i současné medikace s aminoglykosidy, organickými sloučeninami platiny, jodovými kontrastními látkami, methotrexátem, pentamidinem, foscarnetem, cyklosporinem a takrolimem.

Aciklovir je primárně eliminován v nezměněné formě močí prostřednictvím aktivní renální tubulární sekrece. Po podání 1000 mg valacikloviru snižují cimetidin a probenecid renální clearance acikloviru o přibližně 25 % a zvyšují AUC acikloviru o přibližně 45 % a to pomocí inhibice aktivní renální sekrece acikloviru. Cimetidin a probenecid užívané spolu s valaciklovirem zvyšují AUC acikloviru o přibližně 65 %. Další léčivé přípravky (např. tenofovir), které soupeří o aktivní tubulární sekreci, nebo ji inhibují, mohou, pokud jsou podávány současně, zvyšovat tímto způsobem koncentraci acikloviru. Stejně tak podání valacikloviru může zvyšovat plazmatické koncentrace současně podávaných látek.

Pacientům, kteří jsou vystaveni vyšším dávkám acikloviru z valacikloviru (např. dávkám při léčbě herpes zoster nebo profylaxi CMV), je třeba věnovat zvýšenou pozornost, pokud jsou jim současně podávány léky, které inhibují aktivní renální tubulární sekreci.

Bylo prokázáno, že při společném podávání valacikloviru a mofetil-mykofenolátu (imunosupresivní přípravek používaný u pacientů po transplantaci) dochází ke zvýšení plazmatických AUC acikloviru a inaktivního metabolitu mofetil-mykofenolátu. Při společném podávání stejných léčivých přípravků zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné změny vrcholových koncentrací ani AUC. S užitím této kombinace jsou pouze omezené klinické zkušenosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené množství údajů o užívání valacikloviru a nevelké množství údajů o užívání acikloviru v těhotenství jsou dostupné z registrů těhotných (které dokumentují výsledky u těhotných žen vystavených působení valacikloviru nebo perorálnímu nebo intravenóznímu acikloviru (aktivní metabolit valacikloviru); 111 a 1246 výsledků těhotenství (29 a 756 vystavených v průběhu prvního trimestru těhotenství) a postmarketingová zkušenost neukazují na žádné malformace ani fetální nebo neonatální toxicitu. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu valacikloviru (viz bod 5.3). Valaciklovir

je možné užívat v průběhu těhotenství pouze v případě, pokud očekávaný prospěch z léčby převýší možná rizika pro plod.

Kojení

Aciklovir, jako hlavní metabolit valacikloviru, je vylučován do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách se však neočekává žádný vliv valacikloviru na kojeného novorozence nebo kojence, protože dávka požitá dítětem je nižší než 2 % terapeutické dávky intravenózního acikloviru, který se podává k léčbě infekce virem HSV u novorozenců (viz bod 5.2). Během kojení se má valaciklovir užívat pouze s opatrností a pouze v případě, kdy je to klinicky indikované.

Fertilita

Valaciklovir neovlivňuje fertilitu u potkanů, kteří obdrželi perorální dávky. U vysokých parenterálních dávek acikloviru byl pozorován u potkanů a psů výskyt testikulární atrofie a aspermatogez. Humánní studie fertility s valaciklovirem nebyly provedeny, ale u 20 pacientů po 6 měsících denní léčby 400 až 1000 mg acikloviru nebyly zaznamenány žádné změny v počtu spermií, jejich hybnosti ani morfologii.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie vlivu léčby na schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při zvažování schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Valaciclovir Mylan. Z farmakologie léčivé látky nelze předpovídat žádné další škodlivé účinky na takového aktivitu.

4.8 Nežádoucí účinky

Většinu nežádoucích účinků, zaznamenaných alespoň v jedné indikaci u pacientů léčeným valaciklovirem v klinických studiích, tvořila bolest hlavy a nauzea. Další závažnější nežádoucí účinky, jako je trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom, akutní renální selhání, neurologické poruchy a DRESS (viz bod 4.4), jsou probrány podrobněji v dalších bodech tohoto textu.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a jejich četnosti.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků se používají následující kategorie frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Pro stanovení kategorií frekvencí nežádoucích účinků byly použity údaje z klinických studií, kde byla prokázána souvislost nežádoucích účinků s podáváním valacikloviru.

Pro nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh, ale nebyly pozorovány v klinických studiích, byla k označení kategorie četností nežádoucích účinků použita ustálená hodnota bodového odhadu („trojčlenka“). Pro nežádoucí účinky, u kterých byla po uvedení přípravku na trh prokázána souvislost s léčbou valaciklovirem, a které byly pozorovány v klinických studiích, byla k hodnocení kategorie frekvencí nežádoucích účinků použita incidence z klinických studií. Databáze

bezpečnosti klinických studií zahrnuje 5855 pacientů, kteří v průběhu klinických studií podstoupili léčbu valaciklovirem v mnoha různých indikacích (léčba herpes zoster, léčba/prevence herpes genitalis a léčba herpes labialis).

Údaje z klinických studií

Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea

Údaje z období po uvedení přípravku na trh

<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Méně časté	Leukopenie, trombocytopenie Leukopenie je zaznamenávána převážně u pacientů s poruchou imunitního systému
<u>Poruchy imunitního systému</u>	
Vzácné	Anafylaxe
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
Méně časté	Zmatenost, halucinace, agitovanost
Vzácné	Psychotické příznaky, delirium
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Časté:	Závratě
Méně časté	Porucha vědomí, tremor
Vzácné	Ataxie, dysartrie, křeče, encefalopatie, kóma Neurologické příznaky, které mohou být občas závažné, mohou souviset s encefalopatií a zahrnují zmatenost, agitovanost, křeče, halucinace a kóma. Tyto příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou pozorovány u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo s dalšími predisponujícími faktory (viz bod 4.4). U pacientů po transplantaci orgánů, kteří dostávají vyšší dávky valacikloviru z důvodu profylaxe CMV (8000 mg denně), se objevují neurologické reakce častěji ve srovnání s pacienty, kteří dostávají nízkou dávkou, která se používá v jiných indikacích.
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	
Méně časté	Dyspnoe (Dušnost)
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Časté	Zvracení, průjem
Méně časté	Břišní diskomfort
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	
Méně časté	Reverzibilní zvýšení hodnot jaterních funkčních

	testů (např. bilirubinu, jaterní enzymy)
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	
Časté	Vyrážka včetně fotosenzitivity, pruritus
Méně časté	Kopřivka
Vzácné	Angioedém
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	
Méně časté	Bolest ledvin, hematurie (často spojená s jinými poruchami ledvin)
Vzácné	Porucha renálních funkcí, akutní renální selhání (zvláště u starších pacientů a u pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří dostávají vyšší dávky, než dávky doporučené). Bolest ledvin může být spojena s renálním selháním. Byla rovněž zaznamenána intratubulární precipitace krystalů acikloviru v ledvinách. V průběhu léčby je proto potřeba zajistit dostatečný příjem tekutin (viz bod 4.4).
Není známo	Tubulointersticiální nefritida

Další informace o zvláštních skupinách pacientů

U dospělých pacientů s těžkou poruchou imunitního systému, zvláště u pacientů s pokročilým onemocněním virem HIV, kteří dostávali vysoké dávky valacicloviru (8000 mg denně) v klinických studiích po delší dobu, byly zaznamenány případy renální insuficience, mikroangiopatické hemolytické anémie a trombocytopenie (někdy v kombinaci). Tyto nálezy byly též pozorovány u pacientů neléčených valaciclovirem, kteří měli stejné základní nebo současné onemocnění.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

U pacientů, u kterých došlo k předávkování valaciclovirem, byly hlášeny případy akutního selhání ledvin a neurologické příznaky, včetně zmatenosti, halucinací, agitovanosti, poruch vědomí a kómatu. Může se rovněž objevit nauzea a zvracení. Je třeba se vyvarovat náhodnému předávkování. Mnoho hlášených

případů zahrnovalo pacienty s poruchou funkce ledvin a starší pacienty, kteří obdrželi opakovaně vysoké dávky z důvodu nedostatečného snížení dávky.

Léčba

Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na přítomnost známek toxicity. Odstraňování acikloviru z krve významně urychluje hemodialýza, kterou je proto možné v případě symptomatického předávkování využít jako léčebnou alternativu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidy a nukleotidy mimo reverzních inhibitorů transkriptázy, ATC kód: J05AB11.

Mechanismus účinku

Antivirotikum valaciklovir je L-valinový ester acikloviru. Aciklovir je analogem purinového (guaninového) nukleosidu.

Valaciklovir se u člověka rychle a téměř úplně přeměňuje na aciklovir a valin, pravděpodobně působením enzymu nazývaného valaciklovirhydroláza.

Aciklovir je specifickým inhibitorem herpetických virů s *in vitro* aktivitou proti virům Herpes simplex (HSV) typu 1 a 2, viru Varicella zoster (VZV), cytomegaloviru (CMV), viru Epstein-Barrové (EBV) a lidskému herpes viru 6 (HHV-6). Aciklovir ihned po své fosforylaci na aktivní trifosfátovou formu inhibuje syntézu DNA herpes viru.

První stupeň fosforylace vyžaduje aktivitu virově specifického enzymu. V případě HSV, VZV a EBV je tímto enzymem virová thymidinkináza (TK), která je přítomna pouze ve virem infikovaných buňkách. U CMV se selektivita dosahuje fosforylací (alespoň částečnou), zprostředkovanou produktem genu fosfotransferázy UL97. Tento požadavek aktivace acikloviru virově specifickým enzymem do značné míry vysvětluje jeho selektivitu.

Proces fosforylace (konverze z monofosfátu na trifosfát) je ukončen buněčnými kinázami. Aciklovir trifosfát kompetitivně inhibuje virovou DNA-polymerázu a zabudování tohoto nukleosidového analogu vede k obligátnímu ukončení řetězce a zastavení syntézy virové DNA, a tím k zablokování replikace viru.

Farmakodynamické účinky

Rezistence na aciklovir je obvykle výsledkem přítomnosti fenotypu s deficitem thymidinkinázy; virus je tak ve značné nevýhodě vůči přirozenému hostiteli. V některých případech byla snížená citlivost na aciklovir popsána jako výsledek drobných změn buď ve virové thymidinkináze, nebo v DNA polymeráze. Virulence těchto variant připomíná virulenci divokého typu viru.

Monitorování klinických izolátů HSV a VZV odebraných od pacientů užívajících léčebně nebo

profylakticky aciklovir ukázalo, že virus se sníženou citlivostí na aciklovir se u osob s dostatečnou funkcí imunitního systému vyskytuje velmi ojediněle a lze jej zjistit pouze u jedinců s těžkou poruchou funkce imunitního systému, např. u příjemců transplantovaných orgánů nebo kostní dřeně, onkologických pacientů léčených chemoterapií a osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

Klinická účinnost a bezpečnost

Infekce virem Varicella zoster

Přípravek Valaciclovir Mylan urychluje ústup bolesti: snižuje trvání i podíl pacientů s bolestí související s herpes zoster, která zahrnuje akutní bolest a u pacientů starších 50 let rovněž postherpetickou neuralgii. Přípravek Valaciclovir Mylan snižuje riziko očních komplikací herpes ophthalmicus.

Intravenózní léčba je obecně považována za standard léčby herpes zoster u pacientů s poruchou funkce imunitního systému; u určitých pacientů s poruchou funkce imunitního systému však omezené údaje poukazují na klinický prospěch valacikloviru v léčbě infekce virem VZV (herpes zoster), např. u pacientů se solidními tumory, HIV, autoimunitním onemocněním, lymfomem, leukémií a u pacientů po transplantaci kmenových buněk.

Infekce virem Herpes simplex

Valaciklovir je třeba u očních forem infekcí virem HSV podávat v souladu s platnými léčebnými postupy.

Studie léčby valaciklovirem a prevence výskytu herpes genitalis byly provedeny i u pacientů infikovaných současně virem HIV a HSV s mediánem počtu CD4 buněk > 100 buněk/mm³. V prevenci symptomatických recidiv byl valaciklovir v dávce 500 mg 2x denně účinnější než v dávce 1000 mg jednou denně. Valaciklovir podávaný v dávce 1000 mg 2x denně k léčbě recidiv byl srovnatelně účinný jako perorální aciklovir v dávce 200 mg podávané 5x denně při trvání epizody herpes. U pacientů se závažnou imunodeficiencí nebyl valaciklovir hodnocen.

Účinnosti valacikloviru v léčbě dalších kožních infekcí virem HSV byla rovněž zaznamenána. Valaciklovir je účinný v léčbě herpes labialis (opar), mukositivity (která je způsobena chemoterapií nebo radioterapií), reaktivace HSV při vyhlazení vrásek v obličeji (facial resurfacing) a herpes gladiatorum (kontaktní dermatitida). Na základě zkušeností s aciklovirem, valaciklovir je v léčbě erythema multiforme, herpetického ekzému a herpetického panaricia stejně účinný jako aciklovir.

Valaciklovir se osvědčil při snížení rizika přenosu herpes genitalis u imunokompetentních dospělých pacientů, kteří obdrželi supresivní léčbu kombinovanou s bezpečným sexem. Byla provedena dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie u 1 484 heterosexuálních, imunokompetentních dospělých dvojic s rozdílnou infekcí HSV-2. Výsledky ukázaly na významné snížení rizika přenosu: 75 % (symptomaticky získané HSV-2), 50 % (HSV-2 sérokonverze) a 48 % (celkově získaná HSV-2) po valacikloviru ve srovnání s placebem. Mezi jedinci účastníky se podstudie týkající se vylučování viru snížil valaciklovir významně rozsev o 73 % ve srovnání s placebem (pro další informace týkající se snížení přenosu viz bod 4.4).

Cytomegalovirová infekce (viz bod 4.4)

Profylaxe CMV valaciklovirem u pacientů po transplantaci solidních orgánů (ledviny, srdce) snižovala výskyt akutní rejekce štěpu, oportunních infekcí i dalších infekcí herpetickými viry (HSV, VZV). Žádná přímá srovnávací studie proti valgancikloviru, která by stanovila optimální léčbu pacientů po

transplantaci orgánů, nebyla provedena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Valaciklovir je prodrug acikloviru. Biologická dostupnost acikloviru z valacikloviru je přibližně 3,3 až 5,5násobně vyšší, než jaká byla dříve pozorována u perorálního acikloviru. Po perorálním podání se valaciklovir dobře vstřebává a rychle a téměř úplně se přeměňuje na aciklovir a valin. Tato konverze je pravděpodobně zprostředkována enzymem izolovaným z lidských jater a označovaným jako valaciklovirhydroláza. Biologická dostupnost acikloviru z 1000 mg valacikloviru je 54 % a není snižována jídlem. Farmakokinetika valacikloviru není přímo úměrná dávce. Rychlost a rozsah absorpce klesá se zvyšující se dávkou, což vede k nižšímu než proporcionálnímu zvýšení $C_{\max}$ v celém terapeutickém rozmezí dávek a snížení biologické dostupnosti při dávkách nad 500 mg. Farmakokinetické (PK) parametry acikloviru stanovené po jednorázovém podání dávek 250 až 2000 mg valacikloviru zdravým subjektům s normální renální funkcí jsou znázorněny níže.

PK parametr acikloviru		250 mg (N = 15)	500 mg (N = 15)	1000 mg (N = 15)	2000 mg (N = 8)
$C_{\max}$	mikrogramy/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{\max}$	hodiny (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	mikrogramy.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ = vrcholová (maximální) plazmatická koncentrace; $T_{\max}$ = průměrný čas dosažení maximální sérové koncentrace; AUC = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC ukazují průměrnou ± standardní odchylku. Hodnota $T_{\max}$ ukazuje medián a rozsah.

Maximální plazmatické koncentrace nezměněného valacikloviru dosahují pouhých 4 % maximálních hladin acikloviru. Lze je zjistit v průměru 30 až 100 minut po podání dávky a 3 hodiny po podání dávky již nejsou měřitelné. Farmakokinetické vlastnosti valacikloviru a acikloviru po jednorázovém podání i po opakovaných dávkách jsou podobné. Herpes zoster, herpes simplex a infekce virem HIV významně nemění farmakokinetiku valacikloviru ani acikloviru po perorálním podání valacikloviru ve srovnání se zdravými dospělými. U příjemců transplantátů užívajících valaciklovir v dávce 2000 mg 4x denně jsou maximální koncentrace acikloviru podobné nebo vyšší než u zdravých dobrovolníků užívajících stejnou dávku. Odhadované denní AUC jsou značně větší.

Distribuce

Vazba valacikloviru na plazmatické proteiny je velmi nízká (15 %). Průnik do CSF, který je stanovený poměrem CSF/plazmatické AUC, je nezávislý na renálních funkcích a je přibližně 25 % u acikloviru a metabolitu 8-OH-ACV a přibližně 2,5 % u metabolitu CMMG.

Biotransformace

Po perorálním podávání je valaciklovir konvertován na aciklovir a L-valin prostřednictvím metabolismu prvního průchodu střevem a/nebo játry. Aciklovir je v malém rozsahu konvertován na další metabolity 9-(karboxymethoxy)methylguanin (CMMG) pomocí alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy a na 8-hydroxyaciklovir (8-OH-ACV) pomocí aldehydoxidázy. Přibližně 88 % celkové kombinované plazmatické expozice je připisováno acikloviru, 11 % CMMG a 1 % 8-OH-ACV. Ani valaciklovir ani

aciklovir nejsou metabolizovány cytochromem P450.

Eliminace

Valaciklovir je vylučován močí, převážně ve formě acikloviru (více než 80 % z podané dávky) a jeho metabolitu CMMG (přibližně 14 % dávky). Metabolit 8-OH-ACV je v moči detekován pouze v malém množství (méně než 2 % dávky). Méně než 1 % podané dávky valacikloviru je vyloučeno močí v nezměněné formě. U pacientů s normálními renálními funkcemi je plazmatický eliminační poločas acikloviru po jednotlivé i opakované dávce valacikloviru přibližně 3 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Eliminace acikloviru koreluje s renálními funkcemi a expozice acikloviru bude vzrůstat při zhoršování poruchy renálních funkcí. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (end-stage renal disease) je průměrný eliminační poločas acikloviru po podání valacikloviru přibližně 14 hodin, v porovnání s přibližně 3 hodinami u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 4.2).

Expozice acikloviru a jeho metabolitům CMMG a 8-OH-ACV v plasmě a cerebrospinálním moku (CSF) byla hodnocena v rovnovážném stavu po podání opakované dávky valacikloviru u 6 pacientů s normálními renálními funkcemi (průměrná clearance kreatininu 111 ml/min, rozmezí 91-144 ml/min), kteří dostávali 2000 mg každých 6 hodin a u 3 pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí (průměrná CL_{Cr} 26 ml/min, rozmezí 17-31 ml/min), kteří dostávali 1500 mg každých 12 hodin. V plasmě stejně jako v CSF byla koncentrace acikloviru, CMMG a 8-OH-ACV průměrně 2, 4 resp. 5-6násobně vyšší u závažné poruchy renálních funkcí v porovnání s normálními renálními funkcemi.

Porucha jaterních funkcí

Farmakokinetické údaje naznačují, že při poruše jaterních funkcí klesá rychlost přeměny valacikloviru na aciklovir, ale neklesá její rozsah. Poločas acikloviru není ovlivněn.

Těhotné ženy

Studie farmakokinetiky valacikloviru a acikloviru v průběhu pozdního těhotenství naznačují, že těhotenství neovlivňuje farmakokinetiku valacikloviru.

Přestup do mateřského mléka

Po perorálním podání valacikloviru v dávce 500 mg se maximální koncentrace acikloviru (C_{max}) v mateřském mléce pohybuje v rozmezí od 0,5 do 2,3násobku odpovídajících sérových koncentrací v séru matky. Medián koncentrace acikloviru v mateřském mléce byl 2,24 mikrogramů/ml (9,95 mikromolů/l). Pokud by byl matce podáván valaciklovir v dávce 500 mg 2x denně, byl by kojenec vystaven denní perorální dávce odpovídající přibližně 0,61 mg/kg/den acikloviru. Eliminační poločas acikloviru z mateřského mléka byl podobný jako ze séra. Nezměněný valaciklovir nebyl detekován v séru matky, mateřském mléce ani v moči kojence.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Perorálně podávaný valaciklovir neovlivnil fertilitu potkaních samců ani samic.

Valaciklovir není teratogenní u potkanů ani u králíků. Valaciklovir je téměř úplně metabolizován na aciklovir. Podkožní aplikace acikloviru v mezinárodně uznávaných testech neměla teratogenní účinky u potkanů ani u králíků. V doplňkových studiích u potkanů byly pozorovány fetální abnormality a projevy maternální toxicity po podkožních dávkách, které vedly k plazmatickým hladinám 100 mikrogramů/ml (> 10násobně vyšší než 2000 mg jednotlivá dávka valacikloviru u člověka s normálními renálními funkcemi).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Povidon

Magnesium stearát

Potah tablety

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Polysorbát 80 (E433)

Hypromelóza (E464)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PVdC/Al blistr v baleních po 10, 21, 24, 30, 42, 60, 90, 100, 112.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/170/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2022