

## 1. NAZIV LIJEKA

Valtrex 500 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži valaciklovir hidroklorid, što odgovara 500 mg valaciklovira.

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti odjeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

tableta od 500 mg

Bijela, bikonveksna, izdužena tableta s bijelom do bjelkastom jezgrom, s utisnutim "GX CF1" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Infekcije virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valtrex je indiciran za liječenje herpes zoster (herpes zoster) i oftalmičkog zoster (herpes zoster) u imunokompetentnih odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4).

Valtrex je indiciran za liječenje herpes zoster u odraslih bolesnika s blagom ili umjerenom imunosupresijom (vidjeti dio 4.4).

#### Infekcije virusom herpes simpleksa (HSV)

Valtrex je indiciran

- za liječenje i suzbijanje HSV infekcija kože i sluznica uključujući
  - liječenje prve epizode genitalnog herpesa u imunokompetentnih odraslih osoba i adolescenata te u imunokompromitiranih odraslih osoba
  - liječenje recidiva genitalnog herpesa u imunokompetentnih odraslih osoba i adolescenata te u imunokompromitiranih odraslih osoba
  - supresija rekurentnog genitalnog herpesa u imunokompetentnih odraslih osoba i adolescenata te u imunokompromitiranih odraslih osoba
- Liječenje i suzbijanje rekurentnih očnih HSV infekcija u imunokompetentnih odraslih osoba i adolescenata te u imunokompromitiranih odraslih osoba (vidjeti dio 4.4)

Klinička ispitivanja nisu provedena na pacijentima zaraženim HSV-om koji su imunokompromitirani iz drugih razloga osim HIV infekcije (vidjeti dio 5.1).

### Infekcije citomegalovirusom (CMV)

Valtrex je indiciran za profilaksu CMV infekcije i bolesti nakon transplantacije solidnih organa u odraslih i adolescenata (vidjeti dio 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

### Infekcije virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster i oftalmološki zoster

Pacijentima treba savjetovati da započnu liječenje što je prije moguće nakon dijagnoze herpes zoster. Nema podataka o liječenju započetom više od 72 sata nakon pojave zoster osipa.

#### Imunokompetentni odrasli

Doza kod imunokompetentnih bolesnika iznosi 1000 mg tri puta dnevno tijekom sedam dana (ukupna dnevna doza 3000 mg). Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku).

#### Imunokompromitirane odrasle osobe

Doza kod imunokompromitiranih bolesnika iznosi 1000 mg tri puta dnevno tijekom najmanje sedam dana (ukupna dnevna doza 3000 mg) i 2 dana nakon stvaranja krasta na lezijama. Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku).

Kod imunokompromitiranih pacijenata, antivirusno liječenje preporučuje se za pacijente koji se pojave unutar jednog tjedna od stvaranja vezikula ili u bilo kojem trenutku prije potpunog stvaranja krasta na lezijama.

### Liječenje infekcija virusom herpes simplex (HSV) u odraslih i adolescenata ( > 12 godina)

#### Imunokompetentni odrasli i adolescenti (> 12 godina)

Doza je 500 mg Valtrexa dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 1000 mg). Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku).

Za ponavljajuće epizode, liječenje treba trajati tri do pet dana. Za početne epizode, koje mogu biti teže, liječenje se može produžiti na deset dana. Doziranje treba započeti što je ranije moguće.

Za rekurentne epizode herpes simpleksa, idealno bi bilo da se to dogodi tijekom prodromalnog razdoblja ili odmah nakon pojave prvih znakova ili simptoma. Valtrex može spriječiti razvoj lezija kada se uzima pri prvim znakovima i simptomima ponovne pojave HSV-a.

#### Herpes labialis

Za herpes labialis (hladne rane), valaciklovir 2000 mg dva puta dnevno tijekom jednog dana je učinkovito liječenje kod odraslih i adolescenata. Drugu dozu treba uzeti oko 12 sati (ne prije 6 sati) nakon prve doze. Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku).

Pri korištenju ovog režima doziranja, liječenje ne smije trajati dulje od jednog dana, budući da se pokazalo da to ne pruža dodatnu kliničku korist. Terapiju treba započeti pri najranijem simptomu herpesa (npr. trnci, svrbež ili peckanje).

#### Imunokompromitirane odrasle osobe

Za liječenje HSV-a u imunokompromitiranih odraslih osoba, doza je 1000 mg dva puta dnevno tijekom najmanje 5 dana, nakon procjene težine kliničkog stanja i imunološkog statusa pacijenta. Za početne epizode, koje mogu biti teže, liječenje se može produžiti na deset dana. Doziranje treba započeti što je ranije moguće. Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku). Za maksimalnu kliničku korist, liječenje treba započeti unutar 48 sati. Preporučuje se strogo praćenje razvoja lezija.

### Suzbijanje recidiva infekcija virusom herpes simplex (HSV) u odraslih i adolescenata ( 12 godina)

---

Imunokompetentni odrasli i adolescenti ( 12 godina)

Doza Valtrexa je 500 mg i uzima se jednom dnevno. Neki pacijenti s vrlo čestim recidivima ( 10/godišnje bez terapije) mogu imati dodatnu korist od dnevne doze od 500 mg koja se uzima u podijeljenim dozama (250 mg dva puta dnevno). Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku). Liječenje treba ponovno procijeniti nakon 6 do 12 mjeseci terapije.

Imunokompromitirane odrasle osobe

Doza je 500 mg Valtrexa dva puta dnevno. Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku). Liječenje treba ponovno procijeniti nakon 6 do 12 mjeseci terapije.

### Profilaksa infekcije i bolesti citomegalovirusom (CMV) u odraslih i adolescenata ( 12 godina)

---

Doza Valtrexa je 2000 mg četiri puta dnevno, a treba je započeti što je prije moguće nakon transplantacije. Ovu dozu treba smanjiti prema klirensu kreatinina (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku).

Trajanje liječenja obično će biti 90 dana, ali kod pacijenata s visokim rizikom može biti potrebno produžiti ga.

### Posebne populacije

Starije osobe

Mora se uzeti u obzir mogućnost oštećenja bubrega u starijih osoba i doza se mora prilagoditi u skladu s tim (vidjeti Oštećenje bubrega u nastavku). Treba održavati odgovarajuću hidrataciju.

### Oštećenje bubrega

Preporučuje se oprez pri primjeni Valtrexa u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Treba održavati odgovarajuću hidrataciju. Dozu Valtrexa treba smanjiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kako je prikazano u Tablici 1 u nastavku.

U bolesnika na intermitentnoj hemodijalizi, dozu Valtrexa treba primijeniti nakon provedene hemodijalize. Klirens kreatinina treba često pratiti, posebno tijekom razdoblja kada se bubrežna funkcija brzo mijenja, npr. neposredno nakon transplantacije bubrega ili usađivanja presađenog tkiva. Dozu Valtrexa treba prilagoditi u skladu s tim.

### Oštećenje jetre

Studije s dozom od 1000 mg valciklovira u odraslih bolesnika pokazuju da prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagom ili umjerenom cirozom (očuvana je sintetska funkcija jetre). Farmakokinetički podaci u odraslih bolesnika s uznapredovalom cirozom (oštećena sintetska funkcija jetre i dokazi portalno-sistemske šanta) ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze; međutim, kliničko iskustvo je ograničeno. Za veće doze (4000 mg ili više na dan), vidjeti dio 4.4.

Tablica 1: PRILAGOĐAVANJE DOZIRANJA ZBOG OŠTEĆENJA BUBREGA

Terapijska indikacija	Kreatinin Rasprodaja (ml/min)	Valaciklovir Doziranje a
Infekcije uzrokovane virusom varicella-zoster (VZV)		
Liječenje herpes zoster (herpes zoster) u imunokompetentnih i imunokompromitiranih odraslih osoba	50 30 do 49 10 do 29 < 10	1000 mg tri puta dnevno 1000 mg dva puta dnevno 1000 mg jednom dnevno 500 mg jednom dnevno
Infekcije virusom herpes simpleksa (HSV)		
Liječenje HSV infekcija		
- imunokompetentni odrasli i adolescenti	30 < 30	500 mg dva puta dnevno 500 mg jednom dnevno
- imunokompromitirane odrasle osobe	30 < 30	1000 mg dva puta dnevno 1000 mg jednom dnevno
Liječenje herpesa labialis (hladnih rana) kod imunokompetentnih odraslih i adolescenata (alternativni jednodnevni režim)	50 30 do 49 10 do 29 <10	2000 mg dva puta u jednom danu 1000 mg dva puta u jednom danu 500 mg dva puta u jednom danu 500 mg pojedinačna doza
Suzbijanje HSV infekcija	–	
- imunokompetentni odrasli i adolescenti	30 < 30	500 mg jednom dnevno <sup>b</sup> 250 mg jednom dnevno
- imunokompromitirane odrasle osobe	30 < 30	500 mg dva puta dnevno 500 mg jednom dnevno
Infekcije citomegalovirusom (CMV)		
Profilaksa CMV-a kod odraslih i adolescenata s transplantiranim solidnim organima	75 50 do <75 25 do <50 10 do <25 <10 ili na dijalizi	2000 mg četiri puta dnevno 1500 mg četiri puta dnevno 1500 mg tri puta dnevno 1500 mg dva puta dnevno 1500 mg jednom dnevno

a Za pacijente na intermitentnoj hemodijalizi, dozu treba dati nakon dijalize na dane dijalize.

<sup>b</sup>Za supresiju HSV-a u imunokompetentnih osoba s anamnezom 10 recidiva/godišnje, bolji rezultati mogu se postići s 250 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijske populacije

Sigurnost i učinkovitost Valtrex kod djece mlađe od 12 godina nisu utvrđene.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na valaciklovir ili aciklovir ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

DRESS, koji može biti opasan po život ili fatalan, zabilježen je u vezi s liječenjem valaciklovirom. Prilikom propisivanja lijeka, pacijente treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog mogućih kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na DRESS, valaciklovir

treba odmah prekinuti i razmotriti alternativni tretman (prema potrebi). Ako je pacijent razvio DRESS sindrom uz primjenu valaciklovira, liječenje valaciklovirom ne smije se ni u kojem trenutku ponovno započeti kod ovog pacijenta.

#### Status hidratacije

Treba paziti da se osigura dovoljan unos tekućine kod pacijenata koji su u riziku od dehidracije, posebno kod starijih osoba.

#### Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrega i u starijih bolesnika

Aciklovir se eliminira putem bubrega, stoga se doza valaciklovira mora smanjiti u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2). Stariji bolesnici vjerojatno imaju smanjenu funkciju bubrega i stoga se potreba za smanjenjem doze mora razmotriti u ovoj skupini bolesnika. I stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrega imaju povećan rizik od razvoja neuroloških nuspojava te ih treba pomno pratiti zbog znakova tih učinaka. U prijavljenim slučajevima, te su reakcije općenito bile reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

#### Primjena viših doza valaciklovira kod oštećenja jetre i transplantacije jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni većih doza valaciklovira (4000 mg ili više dnevno) u bolesnika s bolešću jetre. Specifična ispitivanja valaciklovira nisu provedena na jetri transplantacije, te je stoga potreban oprez pri primjeni dnevnih doza većih od 4000 mg kod ovih pacijenata.

#### Koristi se za liječenje zoster

Klinički odgovor treba pažljivo pratiti, posebno kod imunokompromitiranih pacijenata. Treba razmotriti intravensku antivirusnu terapiju kada je odgovor na oralnu terapiju smatrano nedovoljnim.

Pacijente s kompliciranim herpes zosterom, tj. one s visceralnom zahvaćenošću, diseminiranim zosterom, motornim neuropatijama, encefalitisom i cerebrovaskularnim komplikacijama, treba liječiti intravenskom antivirusnom terapijom.

Štoviše, imunokompromitirane pacijente s oftalmološkim zosterom ili one s visokim rizikom od širenja bolesti i zahvaćanja visceralnih organa treba liječiti intravenskom antivirusnom terapijom.

#### Prijenos genitalnog herpesa

Pacijentima treba savjetovati da izbjegavaju spolni odnos kada su prisutni simptomi, čak i ako je započeto liječenje antivirusnim lijekom. Tijekom supresivnog liječenja antivirusnim lijekovima, učestalost izlučivanja virusa značajno je smanjena. Međutim, rizik od prijenosa je i dalje moguć. Stoga se, uz terapiju valaciklovirom, preporučuje da pacijenti koriste sigurnije seksualne prakse.

#### Primjena kod očnih HSV infekcija

Klinički odgovor treba pažljivo pratiti kod ovih pacijenata. Treba razmotriti intravensku antivirusnu terapiju kada odgovor na oralnu terapiju vjerojatno neće biti dovoljan.

#### Primjena kod CMV infekcija

Podaci o učinkovitosti valaciklovira kod transplantiranih pacijenata (~200) s visokim rizikom od CMV bolesti (npr. donor CMV-pozitivan/primatelj CMV negativan ili primjena indukcijske terapije antitimocitnim globulinom)

ukazuju na to da se valaciklovir smije koristiti kod ovih pacijenata samo kada sigurnosni razlozi isključuju upotrebu valganciklovira ili ganciklovira.

Visoka doza valaciklovira potrebna za profilaksu CMV-a može rezultirati češćim nuspojavama, uključujući abnormalnosti središnjeg živčanog sustava, nego što je to uočeno pri primjeni nižih doza za druge indikacije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pomno pratiti zbog promjena u bubrežnoj funkciji i doze prilagoditi u skladu s tim (vidjeti dio 4.2).

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinaciju valaciklovira s nefrotoksičnim lijekovima treba provoditi s oprezom, posebno u osoba s oštećenom funkcijom bubrega, te zahtijeva redovito praćenje funkcije bubrega.

To se odnosi na istodobnu primjenu s aminoglikozidima, organoplatinским spojevima, jodiranim kontrastnim sredstvima, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom i takrolimusom.

Aciklovir se eliminira prvenstveno nepromijenjen urinom putem aktivne bubrežne tubularne sekrecije. Nakon 1000 mg valaciklovira, cimetidin i probenecid smanjuju bubrežni klirens aciklovira i povećavaju AUC aciklovira za oko 25% odnosno 45% inhibicijom aktivne bubrežne sekrecije aciklovira. Cimetidin i probenecid uzeti zajedno s valaciklovrom povećali su AUC aciklovira za oko 65%. Drugi lijekovi (uključujući npr. tenofovir) koji se primjenjuju istodobno, a koji se natječu s aktivnom tubularnom sekrecijom ili je inhibiraju, mogu povećati koncentracije aciklovira ovim mehanizmom. Slično tome, primjena valaciklovira može povećati koncentracije istodobno primijenjene tvari u plazmi.

U bolesnika koji primaju veće izloženosti acikloviru iz valaciklovira (npr. u dozama za liječenje herpes zostera ili profilaksu CMV-a), potreban je oprez prilikom istodobne primjene s lijekovima koji inhibiraju aktivnu bubrežnu tubularnu sekreciju.

Povećanje AUC-a aciklovira i neaktivnog metabolita mikofenolat mofetila, imunosupresiva koji se koristi kod transplantiranih bolesnika, uočeno je pri istodobnoj primjeni lijekova. Nisu uočene promjene u vršnim koncentracijama ili AUC-u pri istodobnoj primjeni valaciklovira i mikofenolat mofetila u zdravih dobrovoljaca. Kliničko iskustvo s primjenom ove kombinacije ograničeno je.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ograničena količina podataka o primjeni valaciklovira i umjerena količina podataka o primjeni aciklovira u trudnoći dostupna je iz registara trudnoće (koji su dokumentirali ishode trudnoće kod žena izloženih valacikloviru ili oralno ili intravenski primijenjenom acikloviru (aktivni metabolit valaciklovira); 111 i 1246 ishoda (29 odnosno 756 izloženih tijekom prvog tromjesečja trudnoće) i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost.

Studije na životinjama ne pokazuju reproduktivnu toksičnost valaciklovira (vidjeti dio 5.3). Valaciklovir se smije koristiti u trudnoći samo ako potencijalne koristi liječenja nadmašuju potencijalni rizik.

##### Dojenje

Aciklovir, glavni metabolit valaciklovira, izlučuje se u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama valaciklovira ne očekuju se učinci na dojenčad/dojenčad koja se doje jer je doza koju dijete unese manja od 2% terapijske doze intravenskog aciklovira za liječenje neonatalnog herpesa (vidjeti dio 5.2). Valaciklovir treba koristiti s oprezom tijekom dojenja i samo kada je klinički indiciran.

### Plodnost

Valaciklovir nije utjecao na plodnost štakora primijenjenih oralnim putem. Pri visokim parenteralnim dozama aciklovira uočena je atrofija testisa i aspermatogeneza kod štakora i pasa. Nisu provedena ispitivanja plodnosti kod ljudi s valaciklovirom, ali nisu zabilježene promjene u broju, pokretljivosti ili morfologiji spermija kod 20 pacijenata nakon 6 mjeseci svakodnevnog liječenja s 400 do 1000 mg aciklovira.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom razmatranja pacijentove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir klinički status pacijenta i profil nuspojava Valtrexa. Nadalje, štetan učinak na takve aktivnosti ne može se predvidjeti iz farmakologije djelatne tvari.

#### 4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave (NR) prijavljene u barem jednoj indikaciji kod pacijenata liječenih Valtrexom u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja i mučnina. Ozbiljnije nuspojave poput trombotičke trombocitopenične purpуре/hemolitičko-uremijskog sindroma, akutnog zatajenja bubrega, neuroloških poremećaja. i ODJEĆA (vidi odjeljak 4.4) detaljnije se raspravljaju u drugim odjeljcima etikete.

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti.

Za klasifikaciju nuspojava koriste se sljedeće kategorije učestalosti:

Vrlo često 1/10,

Često 1/100 do <1/10,

Neuobičajeno 1/1000 do < 1/100,

Rijetko 1/10 000 do < 1/1000,

Vrlo rijetko < 1/10.000

Nije poznato (Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Podaci iz kliničkih ispitivanja korišteni su za dodjeljivanje kategorija učestalosti nuspojavama ako je u ispitivanjima postojala povezanost s valaciklovirom.

Za nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka u promet, ali koje nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, korištena je najkonzervativnija vrijednost procjene točaka („pravilo tri“) za određivanje kategorije učestalosti nuspojava. Za nuspojave identificirane kao povezane s valaciklovirom nakon stavljanja lijeka u promet, a uočene u kliničkim ispitivanjima, korištena je incidencija studije za određivanje kategorije učestalosti nuspojava. Baza podataka o sigurnosti kliničkih ispitivanja temelji se na 5855 ispitanika izloženih valacikloviru u kliničkim ispitivanjima koja pokrivaju više indikacija (liječenje herpes zoster, liječenje/supresija genitalnog herpesa i liječenje herpesa).

### Podaci kliničkog ispitivanja

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Gastrointestinalni poremećaji

Uobičajeno: Mučnina

Podaci nakon stavljanja u promet

Poremećaji krvnog i limfnog sustava

Neuobičajeno: Leukopenija, trombocitopenija

Leukopenija se uglavnom prijavljuje kod imunokompromitiranih pacijenata.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Anafilaksa

Psijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava

Uobičajeno: Vrtoglavica

Neuobičajeno: Zbunjenost, halucinacije, smanjena svijest, tremor, uznemirenost

Rijetko: Ataksija, dizartrija, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi, delirij.

Neurološki poremećaji, ponekad teški, mogu biti povezani s encefalopatijom i uključuju konfuziju, agitaciju, konvulzije, halucinacije, komu. Ovi događaji su općenito reverzibilni i obično se javljaju kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili drugim predisponirajućim čimbenicima (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s transplantiranim organima koji su primali visoke doze (8000 mg dnevno) Valtrexa za profilaksu CMV-a, neurološke reakcije javljale su se češće u usporedbi s nižim dozama koje su korištene za druge indikacije.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Neuobičajeno: Dispneja

Gastrointestinalni poremećaji

Uobičajeno: Povraćanje, proljev

Neuobičajeno: Neugoda u trbuhu

Hepatobilijarni poremećaji

Neuobičajeno: Reverzibilno povećanje vrijednosti testova jetrene funkcije (npr. bilirubina, jetrenih enzima).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Uobičajeno: Osip uključujući fotosenzitivnost, svrbež

Neuobičajeno: Urtikarija

Rijetko: Angioedem

Nije poznato: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Neuobičajeno: Bol u bubrežima, hematurija (često povezana s drugim bubrežnim događajima).

Rijetko: Oštećenje bubrega, akutno zatajenje bubrega (osobito u starijih bolesnika ili u bolesnika s oštećenjem bubrega koji primaju veće doze od preporučenih).

Nije poznato: Tubulointersticijski nefritis.

Bol u bubrežima može biti povezana s bubrežnim zatajenjem.

Također je zabilježena intratubularna precipitacija kristala aciklovira u bubregu. Tijekom liječenja treba osigurati dovoljan unos tekućine (vidjeti dio 4.4).

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi bubrežne insuficijencije, mikroangiopatske hemolitičke anemije i trombocitopenije (ponekad u kombinaciji) kod teško imunokompromitiranih odraslih bolesnika, posebno onih s uznapreovalom HIV bolešću, koji su primali visoke doze (8000 mg dnevno) valaciclovira tijekom duljih razdoblja. Ovi nalazi uočeni su i kod bolesnika koji nisu liječeni valaciclovikom, a imaju iste osnovne ili istodobne bolesti.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnji na nuspojave nakon odobrenja lijeka je važno. Omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Zdravstveni djelatnici se mole da prijave sve sumnje na nuspojave putem HPRA Pharmacovigilance, web stranica: [www.hpra.ie](http://www.hpra.ie).

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi i znakovi

U bolesnika koji su primili predoziranje valaciclovikom zabilježeni su akutno zatajenje bubrega i neurološki simptomi, uključujući konfuziju, halucinacije, agitaciju, smanjenu svijest i komu.

Mogu se javiti i mučnina i povraćanje. Potreban je oprez kako bi se spriječilo nenamjerno predoziranje. Mnogi prijavljeni slučajevi uključivali su oštećenje bubrega i starije pacijente koji su primali ponovljena predoziranja zbog nedostatka odgovarajućeg smanjenja doze.

### Liječenje

Pacijente treba pomno pratiti zbog znakova toksičnosti. Hemodijaliza značajno poboljšava uklanjanje aciklovira iz krvi i stoga se može smatrati opcijom liječenja u slučaju simptomatskog predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu.

### Farmakoterapijska skupina

Nukleozidi i nukleotidi isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB11.

### Mehanizam djelovanja

Valaciclovir, antivirusni lijek, je L-valinski ester aciklovira. Aciklovir je analog purinskog (gvaninskog) nukleozida.

Valaciclovir se u čovjeku brzo i gotovo potpuno pretvara u aciklovir i valin, vjerojatno putem enzima koji se naziva valaciclovir hidrolaza.

Aciklovir je specifični inhibitor herpes virusa s in vitro aktivnošću protiv herpes simplex virusa (HSV) tipa 1 i tipa 2, virusa varicella zoster (VZV), citomegalovirusa (CMV), Epstein-Barr virusa (EBV) i humanog herpes virusa 6 (HHV-6). Aciklovir inhibira sintezu DNA herpes virusa nakon što se ona fosforilira u aktivni trifosfatni oblik.

Prva faza fosforilacije zahtijeva aktivnost virus-specifičnog enzima. U slučaju HSV-a, VZV-a i EBV-a, taj enzim je virusna timidin kinaza (TK), koja je prisutna samo u stanicama zaraženim virusom. Selektivnost se održava u CMV-u, a fosforilacija se, barem djelomično, odvija posredovana produktom gena fosfotransferaze UL97. Ovaj zahtjev za aktivaciju aciklovira virus-specifičnim enzimom uvelike objašnjava njegovu selektivnost.

Proces fosforilacije (pretvorba iz mono- u trifosfat) dovršava se staničnim kinazama. Aciklovir trifosfat kompetitivno inhibira virusnu DNA polimerazu, a ugradnja ovog nukleozidnog analoga rezultira obveznim prekidom lanca, zaustavljajući sintezu virusne DNA i time blokirajući replikaciju virusa.

### Farmakodinamički učinci

Rezistencija na aciklovir obično je posljedica fenotipa s nedostatkom timidin kinaze, što rezultira virusom koji je u nepovoljnom položaju u prirodnom domaćinu. Smanjena osjetljivost na aciklovir opisana je kao rezultat suptilnih promjena u virusnoj timidin kinazi ili DNA polimerazi. Virulencija ovih varijanti nalikuje onoj divljeg tipa virusa.

Praćenje kliničkih izolata HSV-a i VZV-a od pacijenata koji primaju terapiju ili profilaksu aciklovirom otkrilo je da je virus sa smanjenom osjetljivošću na aciklovir izuzetno rijedak kod imunokompetentnog domaćina i rijetko se nalazi kod teško imunokompromitiranih osoba, npr. primatelja transplantiranih organa ili koštane srži, pacijenata koji primaju kemoterapiju za maligne bolesti i osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV-om).

### Klinička učinkovitost i sigurnost

#### Infekcija virusom varicella zoster

Valtrex ubrzava povlačenje boli: smanjuje trajanje i udio pacijenata s boli povezanom sa zosterom, što uključuje akutnu, a kod pacijenata starijih od 50 godina i postherpetičnu neuralgiju. Valtrex smanjuje rizik od očnih komplikacija oftalmičkog zosteru.

Intravenska terapija općenito se smatra standardom za liječenje herpes zosteru u imunokompromitiranih bolesnika; međutim, ograničeni podaci ukazuju na kliničku korist valaciklovira u liječenju VZV infekcije (herpes zoster) u određenih imunokompromitiranih bolesnika, uključujući one s rakom solidnih organa, HIV-om, autoimunim bolestima, limfomom, leukemijom i transplantacijom matičnih stanica.

#### Infekcija virusom herpes simpleksa

Valaciklovir za očne HSV infekcije treba davati u skladu s važećim smjernicama za liječenje.

Studije liječenja i supresije valaciklovira za genitalni herpes provedene su u bolesnika s koinfekcijom HIV-om/HSV-om, s medijanom broja CD4 stanica > 100 stanica/mm<sup>3</sup>. Valaciklovir 500 mg dva puta dnevno bio je superiorniji od 1000 mg jednom dnevno u suzbijanju simptomatskih recidiva. Valaciklovir 1000 mg dva puta dnevno za liječenje recidiva bio je usporediv s oralnim aciklovirom 200 mg pet puta dnevno prema trajanju epizode herpesa. Valaciklovir nije ispitivan u bolesnika s teškom imunodeficijencijom.

Učinkovitost valaciklovira u liječenju drugih HSV infekcija kože je dokumentirana.

Valaciklovir je pokazao učinkovitost u liječenju herpes labialis (hladnih čireva), mukozitisa uzrokovanog kemoterapijom ili radioterapijom, reaktivacije HSV-a nakon obnavljanja kože lica i herpes gladijatoruma.

Na temelju povijesnog iskustva s aciklovirovom, valaciklovir se čini jednako učinkovitim kao i aciklovir u liječenju multiformnog eritema, herpes eczema i herpetičnog osipa.

Dokazano je da valaciklovir smanjuje rizik od prijenosa genitalnog herpesa kod imunokompetentnih odraslih osoba kada se uzima kao supresivna terapija i u kombinaciji sa sigurnijim seksualnim praksama. Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija provedena je na 1484 heteroseksualna, imunokompetentna odrasla para s različitim infekcijom HSV-2. Rezultati su pokazali značajno smanjenje rizika od prijenosa: 75% (simptomatska akvizicija HSV-2), 50% (serokonverzija HSV-2) i 48% (ukupna akvizicija HSV-2) za valaciklovir u usporedbi s placebom. Među ispitanicima koji su sudjelovali u podstudiji o oslobađanju virusa, valaciklovir je značajno smanjio oslobađanje za 73% u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije o smanjenju prijenosa).

Citomegalovirusna infekcija (vidjeti odjeljak 4.4)

Profilaksa CMV-a valaciklovirovom kod ispitanika koji primaju transplantaciju solidnih organa (bubreg, srce) smanjuje pojavu akutnog odbacivanja presatka, oportunističkih infekcija i drugih infekcija herpes virusom (HSV, VZV). Ne postoji izravna usporedna studija s valganciklovirovom koja bi definirala optimalno terapijsko liječenje pacijenata s transplantacijom solidnih organa.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Valaciklovir je prolijek aciklovira. Bioraspoloživost aciklovira iz valaciklovira je oko 3,3 do 5,5 puta veće od onoga što je povijesno uočeno za oralni aciklovir. Nakon oralne primjene valaciklovir se dobro apsorbira te se brzo i gotovo potpuno pretvara u aciklovir i valin. Ovu pretvorbu vjerojatno posreduje enzim izoliran iz ljudske jetre koji se naziva valaciklovir hidrolaza.

Bioraspoloživost aciklovira iz 1000 mg valaciklovira je 54% i ne smanjuje se hranom.

Farmakokinetika valaciklovira nije proporcionalna dozi. Brzina i opseg apsorpcije smanjuju se s povećanjem doze, što rezultira manje proporcionalnim povećanjem C<sub>max</sub> u rasponu terapijskih doza i smanjenom bioraspoloživošću pri dozama iznad 500 mg. Procjene farmakokinetičkih (PK) parametara aciklovira nakon pojedinačnih doza od 250 do 2000 mg valaciklovira zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega prikazane su u nastavku.

Farmakokinetički parametar aciklovira	250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C <sub>max</sub> mikrograma/mL sati (h)	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T <sub>max</sub>	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 mikrograma/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C<sub>max</sub> = vršna koncentracija; T<sub>max</sub> = vrijeme do vršne koncentracije; AUC = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme. Vrijednosti za C<sub>max</sub> i AUC označavaju srednju vrijednost ± standardnu devijaciju. Vrijednosti za T<sub>max</sub> označavaju medijan i raspon.

Vršne koncentracije nepromijenjenog valaciklovira u plazmi iznose samo oko 4% vršnih razina aciklovira, javljaju se u srednjem vremenu od 30 do 100 minuta nakon doziranja i nalaze se na ili ispod granice kvantifikacije 3 sata nakon doziranja. Farmakokinetički profili valaciklovira i aciklovira slični su nakon jednokratne i ponovljene doze. Herpes zoster, herpes simplex i HIV infekcija ne mijenjaju značajno farmakokinetiku valaciklovira i aciklovira nakon oralne primjene valaciklovira u usporedbi sa zdravim odraslim osobama. U primatelja transplantata koji primaju valaciklovir 2000 mg 4 puta dnevno, vršne koncentracije aciklovira slične su ili veće od onih u zdravim dobrovoljacima koji primaju istu dozu. Procijenjene dnevne vrijednosti AUC-a znatno su veće.

### Distribucija

Vežanje valaciklovira na proteine plazme je vrlo nisko (15%). Penetracija u cerebrospinalnu tekućinu (CSF), određena omjerom AUC u CSF/plazmi, neovisna je o bubrežnoj funkciji i iznosila je oko 25% za aciklovir i metabolit 8-OH-ACV, te oko 2,5% za metabolit CMMG.

### Biotransformacija

Nakon oralne primjene, valaciklovir se pretvara u aciklovir i L-valin metabolizmom prvog prolaska kroz crijeva i/ili jetru. Aciklovir se u maloj mjeri pretvara u metabolite 9(karboksimetoksi)metilguanin (CMMG) pomoću alkohola i aldehid dehidrogenaze te u 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV) putem aldehid oksidaze. Otprilike 88% ukupne kombinirane izloženosti u plazmi pripisuje se acikloviru, 11% CMMG-u i 1% 8-OH-ACV-u. Ni valaciklovir ni aciklovir ne metaboliziraju se enzimima citokroma P450.

### Eliminacija

Valaciklovir se eliminira urinom uglavnom kao aciklovir (više od 80% izlučene doze) i metabolit aciklovira CMMG (oko 14% izlučene doze). Metabolit 8-OH-ACV se detektira samo u malim količinama u urinu (< 2% izlučene doze). Manje od 1% primijenjene doze valaciklovira izlučuje se urinom kao nepromijenjeni lijek. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, poluvrijeme eliminacije aciklovira iz plazme nakon jednokratne i višestruke primjene valaciklovira iznosi približno 3 sata.

### Posebne populacije

#### Oštećenje bubrega

Eliminacija aciklovira korelira s funkcijom bubrega, a izloženost acikloviru povećavat će se s povećanim oštećenjem bubrega. U bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću, prosječno poluvrijeme eliminacije aciklovira nakon primjene valaciklovira iznosi približno 14 sati, u usporedbi s oko 3 sata za normalnu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2).

Izloženost aciklovira i njegovih metabolita CMMG i 8-OH-ACV u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini (CSF) procijenjena je u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene višestrukih doza valaciklovira u 6 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (srednji klirens kreatinina 111 mL/min, raspon 91-144 mL/min) koji su primali 2000 mg svakih 6 sati i 3 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (srednji CLcr 26 mL/min, raspon 17-31 mL/min) koji su primali 1500 mg svakih 12 sati. U plazmi, kao i u CSF-u, koncentracije aciklovira, CMMG i 8-OH-ACV bile su u prosjeku 2, 4 odnosno 5-6 puta veće kod teškog oštećenja bubrega u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega.

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci pokazuju da oštećenje jetre smanjuje brzinu pretvorbe valaciklovira u aciklovir, ali ne i stupanj pretvorbe. Poluvrijeme eliminacije aciklovira nije pogođeno.

#### Trudnice

Studija farmakokinetike valaciklovira i aciklovira tijekom kasne trudnoće pokazuje da trudnoća ne utječe na farmakokinetiku valaciklovira.

#### Prijenos u majčino mlijeko

Nakon oralne primjene valaciklovira u dozi od 500 mg, vršne koncentracije aciklovira (C<sub>max</sub>) u majčinom mlijeku kretale su se od 0,5 do 2,3 puta veće od odgovarajućih koncentracija aciklovira u serumu majke. Srednja koncentracija aciklovira u majčinom mlijeku bila je 2,24 mikrograma/ml (9,95 mikromola/L). S majčinom dozom valaciklovira od 500 mg dva puta dnevno, ova razina bi izložila dojenče dnevnoj oralnoj dozi aciklovira od oko 0,61 mg/kg/dan. Poluvrijeme eliminacije aciklovira iz majčinog mlijeka bilo je slično onome iz seruma. Nepromijenjeni valaciklovir nije otkriven u majčinom serumu, majčinom mlijeku ili urinu dojenčeta.

### 5.3 Predklinički podaci o sigurnosti

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Valaciklovir nije utjecao na plodnost mužjaka ili ženki štakora kojima je lijek primijenjen oralno.

Valaciklovir nije bio teratogen kod štakora ili zečeva. Valaciklovir se gotovo u potpunosti metabolizira u aciklovir. Potkožna primjena aciklovira u međunarodno prihvaćenim testovima nije izazvala teratogene učinke kod štakora ili zečeva. U dodatnim studijama na štakorima, uočene su abnormalnosti fetusa i toksičnost za majku pri potkožnim dozama koje su proizvele razinu aciklovira u plazmi od 100 mikrograma/mL (>10 puta više od jednokratne doze valaciklovira od 2000 mg kod ljudi s normalnom funkcijom bubrega).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

Mikrokristalna celuloza

Krospovidon

Povidon

Magnezijev stearat

Koloidni bezvodni silicijev dioksid

#### Filmski premaz

hipromeloza

Titanijev dioksid

Makrogol 400

Polisorbat 80 (samo tablete od 500 i 1000 mg)

Karnauba vosak

### 6.2 Nekompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

3 godine

### 6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja od polivinilklorida/aluminijske folije.

Pakiranja od 10, 30, 42 ili 112 tableta. Nisu sve veličine pakiranja nužno dostupne na tržištu.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju

Nema posebnih zahtjeva za odlaganje

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline (Irska) Limited

12 Riverwalk

Poslovni kampus Citywest

Dublin 24

Irska

8. BROJ(E) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PA 1077/082/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 1994.

Datum posljednje obnove: 15. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. prosinca 2022.