

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex 500 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje valaciklovírium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 500 mg valacikloviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela bikonvexná podlhovastá tableta s bielym až sivobielym jadrom, s vyrytým „GX CF1“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV) - herpes zoster

Valtrex je indikovaný na liečbu herpes zoster (pásového oparu) a oftalmického zosteru u imunokompetentných dospelých pacientov (pozri časť 4.4).

Valtrex je indikovaný na liečbu herpes zoster u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou imunosupresiou (pozri časť 4.4).

Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex (HSV)

Valtrex je indikovaný

- na liečbu a supresiu infekcií kože a slizníc vyvolaných HSV zahŕňajúcich
 - liečbu iniciálnych epizód genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a u dospelých s oslabeným imunitným systémom
 - liečbu recidivujúceho genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a u dospelých s oslabeným imunitným systémom
 - supresiu recidivujúceho genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a u dospelých s oslabeným imunitným systémom
- na liečbu a supresiu recidivujúcich očných infekcií vyvolaných HSV u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a u dospelých s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4).

Klinické štúdie u pacientov infikovaných HSV, ktorí boli imunokompromitovaní v dôsledku inej príčiny ako HIV infekcie, sa nevykonali (pozri časť 5.1).

Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV)

Valtrex je indikovaný na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie a ochorenia po transplantácii orgánu u dospelých a dospelievajúcich (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV) - herpes zoster a oftalmický zoster

Pacientom sa má odporučiť, aby liečbu začali čo najskôr po stanovení diagnózy pásového oparu. Údaje o začatí liečby po viac než 72 hodinách od nástupu vyrážky pásového oparu nie sú k dispozícii.

Imunokompetentní dospelí

Dávka u imunokompetentných pacientov je 1 000 mg trikrát denne počas siedmich dní (celková denná dávka 3 000 mg). Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie).

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Dávka u pacientov s oslabeným imunitným systémom je 1 000 mg trikrát denne počas minimálne siedmich dní (celková denná dávka 3 000 mg) a 2 dni po vytvorení chrást. Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie).

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa odporúča protívírusová liečba v priebehu jedného týždňa od tvorby pľuzgiera alebo kedykoľvek pred úplným vytvorením chrást.

Liečba infekcií vyvolaných vírusom Herpes simplex (HSV) u dospelých a dospelievajúcich (≥ 12 rokov)

Imunokompetentní dospelí a dospelievajúci (≥ 12 rokov)

Dávka Valtrexu je 500 mg, ktorá sa má užívať dvakrát denne (celková denná dávka 1 000 mg). Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie).

Pri recidivujúcich epizódach má liečba trvať tri až päť dní. Pri iniciálnych epizódach, ktoré môžu byť závažnejšie, možno liečbu predĺžiť na desať dní. S podávaním lieku sa má začať čo najskôr.

Pri recidivujúcich epizódach infekcie vírusom Herpes simplex je ideálne podať liek už v prodromálnom štádiu alebo bezprostredne po výskyte prvých prejavov alebo príznakov. Valtrex môže zabrániť vývoju lézií, ak sa užije pri prvých prejavoch a príznakoch recidívy infekcie vyvolanej HSV.

Herpes labialis

2 000 mg valacikloviru dvakrát denne počas jedného dňa je účinná liečba herpes labialis (opar na perách) u dospelých a dospelievajúcich. Druhá dávka sa má užiť približne po 12 hodinách (nie skôr ako po 6 hodinách) od užitia prvej dávky. Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie). Pri použití tejto dávkovacej schémy liečba nemá prekročiť jeden deň, keďže sa preukázalo, že to neprinesie dodatočný klinický prínos. Liečba sa má začať pri prvom prejave oparu na perách (napr. pri štípaní, svrbení alebo pálení).

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Na liečbu infekcie vírusom Herpes simplex u dospelých s oslabeným imunitným systémom sa odporúča dávkovanie 1 000 mg dvakrát denne počas minimálne 5 dní, po vyhodnotení závažnosti klinického stavu a imunologického stavu pacienta. Pri iniciálnych epizódach, ktoré môžu byť závažnejšie, možno liečbu predĺžiť až na 10 dní. Liečba sa má začať čo najskôr. Táto dávka sa má

znižiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie). Pre maximálny klinický prínos sa má liečba začať v priebehu 48 hodín. Odporúča sa dôkladná kontrola vývoja lézií.

Supresia recidív infekcií vyvolaných vírusom Herpes simplex (HSV) u dospelých a dospelievajúcich (≥ 12 rokov)

Imunokompetentní dospelí a dospelievajúci (≥ 12 rokov)

Dávka Valtrexu je 500 mg, ktorá sa má užívať jedenkrát denne. Pre niektorých pacientov s veľmi častými recidívami (≥ 10/rok bez liečby) môže byť prínosom, ak budú dennú dávku 500 mg užívať rozdelenú do dvoch dávok (250 mg dvakrát denne). Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie). Po 6 až 12 mesiacoch liečby sa má vykonať opätovné prehodnotenie liečby.

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Dávka Valtrexu je 500 mg dvakrát denne. Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie). Po 6 až 12 mesiacoch liečby sa má vykonať opätovné prehodnotenie liečby.

Profylaxia infekcie a ochorenia vyvolaných cytomegalovírusom (CMV) u dospelých a dospelievajúcich (≥ 12 rokov)

Dávkovanie Valtrexu je 2 000 mg štyrikrát denne, má sa nasadiť čo najskôr po transplantácii. Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie).

Dĺžka liečby je zvyčajne 90 dní, no u vysokorizikových pacientov ju možno bude potrebné predĺžiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa musí zohľadniť možnosť poruchy funkcie obličiek a podľa toho sa má upraviť dávka (pozri Porucha funkcie obličiek nižšie). Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní Valtrexu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa zabezpečiť dostatočná hydratácia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka Valtrexu znížiť tak, ako je uvedené v tabuľke 1 nižšie.

U pacientov podstupujúcich intemitentnú hemodialýzu sa má dávka Valtrexu podať po hemodialýze. Klírens kreatinínu sa má pravidelne sledovať, najmä počas obdobia, keď sa funkcia obličiek rýchlo mení, napr. bezprostredne po transplantácii obličky alebo implantácii štepu. Dávkovanie Valtrexu sa má primerane upraviť.

Porucha funkcie pečene

Štúdie u dospelých pacientov s dávkou 1 000 mg valacikloviru ukazujú, že u pacientov s miernou alebo stredne závažnou cirhózou (so zachovanou syntetickou funkciou pečene) nie je potrebná úprava dávkovania. Farmakokinetické údaje u dospelých pacientov s pokročilou cirhózou (s poruchou syntetickej funkcie pečene a preukázaným portosystémovým skratom) nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania; klinické skúsenosti sú však obmedzené. Vyššie dávky (4 000 mg alebo vyššie denné dávky), pozri časť 4.4.

Tabuľka 1: ÚPRAVA DÁVKOVANIA PRI PORUCHE FUNKCIE OBLIČIEK

Terapeutická indikácia	Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie valacikloviru ^a
------------------------	-----------------------------	---------------------------------------

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV)		
<i>Liečba herpes zoster (pásového oparu) u imunokompetentných dospelých a u dospelých s oslabeným imunitným systémom</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 < 10	1 000 mg trikrát denne 1 000 mg dvakrát denne 1 000 mg jedenkrát denne 500 mg jedenkrát denne
Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex (HSV)		
<i>Liečba infekcií vyvolaných vírusom HSV</i>		
- imunokompetentní dospelí a dospelávajúci	≥ 30 < 30	500 mg dvakrát denne 500 mg jedenkrát denne
- dospelí s oslabeným imunitným systémom	≥ 30 < 30	1 000 mg dvakrát denne 1 000 mg jedenkrát denne
<i>Liečba herpes labialis (opar na perách) u imunokompetentných dospelých a dospelávajúcich (alternatívna 1-dňová schéma)</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 < 10	2 000 mg dvakrát denne jeden deň 1 000 mg dvakrát denne jeden deň 500 mg dvakrát denne jeden deň 500 mg jednorazová dávka
<i>Supresia (prevencia) infekcie vyvolanej vírusom HSV</i>		
- imunokompetentní dospelí a dospelávajúci	≥ 30 < 30	500 mg jedenkrát denne ^b 250 mg jedenkrát denne
- dospelí s oslabeným imunitným systémom	≥ 30 < 30	500 mg dvakrát denne 500 mg jedenkrát denne
Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV)		
<i>Profylaxia infekcií vyvolaných CMV u príjemcov s transplantovaným solidným orgánom u dospelých a dospelávajúcich</i>	≥ 75 50 až < 75 25 až < 50 10 až < 25 < 10 alebo popri dialýze	2 000 mg štyrikrát denne 1 500 mg štyrikrát denne 1 500 mg trikrát denne 1 500 mg dvakrát denne 1 500 mg jedenkrát denne

^a U pacientov podstupujúcich intermitentnú hemodialýzu sa má dávka podať po dialýze v dialyzačné dni.

^b Na supresiu infekcie HSV u imunokompetentných jedincov s anamnézou ≥ 10 recidív/rok sa môžu dosiahnuť lepšie výsledky pri užívaní 250 mg dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Valtrexu u detí do 12 rokov neboli stanovené.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na valaciklovir a aciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou valaciklovirom boli hlásené akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) a lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Okrem toho boli u pacientov liečených aciklovirom hlásené prípady toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS). Valaciklovir sa po podaní rýchlo a takmer úplne premieňa na aciklovir, ktorý je hlavným metabolitom valacikloviru (pozri časť 5.2).

Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a majú okamžite kontaktovať svojho lekára, keď spozorujú akékoľvek indikatívne prejavy alebo príznaky. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, valaciklovir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacienta pri užívaní valacikloviru objavila závažná kožná nežiaduca reakcia, ako je SJS, TEN, DRESS alebo AGEP, liečba valaciklovirom alebo aciklovirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie znovu začať.

Stav hydratácie

U pacientov, ktorým hrozí riziko dehydratácie, najmä u starších pacientov, sa má dbať na zabezpečenie dostatočného príjmu tekutín.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov

Aciklovir sa vylučuje obličkami, a preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek musí znížiť dávka valacikloviru (pozri časť 4.2). U starších pacientov existuje pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, a preto sa u tejto skupiny pacientov musí zvážiť potreba zníženia dávky. Starší pacienti aj pacienti s poruchou funkcie obličiek majú zvýšené riziko vývoja neurologických nežiaducich účinkov a majú sa dôkladne sledovať vzhľadom na prejavy týchto účinkov. V hlásených prípadoch boli tieto reakcie po prerušení liečby zvyčajne reverzibilné (pozri časť 4.8).

Použitie vyšších dávok valacikloviru pri poruche funkcie pečene a s transplantáciou pečene

O používaní vyšších dávok valacikloviru (4 000 mg alebo vyššie denné dávky) u pacientov s ochorením pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Špecifické štúdie s valaciklovirom sa u pacientov s transplantáciou pečene neuskutočnili, a preto je potrebná opatrnosť, ak sa týmto pacientom podávajú denné dávky vyššie než 4 000 mg.

Použitie na liečbu oparu

Klinická odpoveď sa má dôkladne sledovať, predovšetkým u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Ak sa odpoveď na perorálnu liečbu považuje za nedostatočnú, má sa zvážiť podanie intravenózneho protívirusového liečiva.

Pacienti s komplikovaným herpes zoster, t. j. tí, ktorí majú viscerálne prejavy, diseminovaný opar, motorické neuropatie, encefalítidu a cerebrovaskulárne komplikácie, sa majú liečiť intravenóznou protívirusovou liečbou.

Navyše pacienti s oslabeným imunitným systémom s oftalmickým zosterom alebo pacienti s vysokým rizikom diseminácie ochorenia a viscerálnymi prejavmi sa majú liečiť intravenóznou protívirusovou liečbou.

Prenos genitálneho herpesu

Pacientom sa má odporučiť, aby sa vyhli pohlavnému styku počas pretrvávania príznakov, aj v prípade, ak sa začala protívirusová liečba. Počas supresívnej liečby antivirotikami je frekvencia šírenia vírusu významne znížená. Riziko prenosu je však vždy možné. Z tohto dôvodu sa okrem liečby valaciklovirom odporúča, aby pacienti dodržiavali zásady bezpečného pohlavného styku.

Použitie pri očných infekciách vyvolaných HSV

U týchto pacientov sa má starostlivo sledovať klinická odpoveď. Ak je nepravdepodobné, že odpoveď na perorálnu liečbu bude dostatočná, má sa zvážiť podanie intravenózneho protívirusového liečiva.

Použitie pri infekciách vyvolaných CMV

Údaje o účinnosti valacikloviru u pacientov po transplantácii (~200) s vysokým rizikom CMV ochorenia (napr. darca pozitívny na CMV/prijemca negatívny na CMV alebo pri použití indukčnej liečby antitymocytovým globulínom) ukázali, že valaciklovir sa má použiť len u tých pacientov, kde bezpečnostné hľadiská zamedzujú použitie valgancikloviru alebo gancikloviru.

Vysoké dávky valacikloviru, ktoré sa požadujú na profylaxiu CMV, môžu spôsobiť častejší výskyt nežiaducich udalostí vrátane abnormalít CNS, než ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach podávaných na iné indikácie (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť dôkladne sledovaní vzhľadom na zmeny funkcie obličiek a podľa toho sa má upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia valacikloviru s nefrotoxickými liekmi sa má vykonať s opatrnosťou najmä u jedincov s poruchou funkcie obličiek a vyžaduje si pravidelnú kontrolu funkcie obličiek. To sa týka súbežného podávania s aminoglykozidmi, zlúčeninami organoplatíny, jódovanými kontrastnými látkami, metotrexátom, pentamidínom, foskarnetom, cyklosporínom a takrolimom.

Aciklovir sa vylučuje predovšetkým v nezmenenej forme močom prostredníctvom aktívnej renálnej tubulárnej sekrécie. Po podaní 1 000 mg valacikloviru, cimetidín a probenecid znižujú renálny klírens acikloviru o približne 25 % a zvyšujú AUC acikloviru o približne 45 % prostredníctvom inhibície aktívnej renálnej sekrécie acikloviru. Cimetidín a probenecid užívané súbežne s valaciklovirom zvyšujú AUC acikloviru o približne 65 %. Iné liečivá (vrátane napr. tenofoviru) podávané súbežne, ktoré súťažia s aciklovirom alebo inhibujú jeho aktívnu tubulárnu sekréciu, môžu týmto mechanizmom zvýšiť koncentrácie acikloviru. Podanie valacikloviru môže rovnako zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liečiv.

U pacientov s vyššou expozíciou acikloviru pochádzajúceho z valacikloviru (napr. pri dávkach na liečbu oparu alebo profylaxiu infekcie vyvolanej CMV) sa počas súbežného podávania liečiv, ktoré inhibujú aktívnu renálnu tubulárnu sekréciu, vyžaduje opatrnosť.

Preukázalo sa zvýšenie plazmatických AUC acikloviru a neúčinného metabolitu mofetil-mykofenolátu, imunosupresíva používaného u pacientov po transplantácii, keď sa tieto liečivá podávali súbežne. U zdravých dobrovoľníkov sa pri súbežnom podávaní valacikloviru a mofetil-mykofenolátu nepozorovali zmeny maximálnych koncentrácií alebo AUC. Klinické skúsenosti s používaním tejto kombinácie sú obmedzené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Obmedzené množstvo údajov o používaní valacikloviru a stredne veľké množstvo údajov o používaní acikloviru v gravidite je dostupných z registrov gravidít (ktoré majú dokumentované výsledky gravidít u žien vystavených valaciklovirom alebo perorálnemu či intravenóznemu aciklovirom (aktívnemu metabolitu valacikloviru)); 111 a 1 246 výsledkov (29 a 756 vystavených účinku počas prvého trimestra gravidity, v uvedenom poradí) a skúsenosti po uvedení na trh nenaznačujú malformácie alebo fetálnu/neonatólnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu valacikloviru (pozri časť 5.3). Valaciklovir sa má používať v gravidite len v prípade, ak možný prínos liečby preváži potenciálne riziko.

Dojčenie

Aciklovir, hlavný metabolit valacikloviru, sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Pri terapeutických dávkach valacikloviru sa však neočakávajú žiadne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat, pretože dávka prijatá dieťaťom je menšia než 2 % terapeutickú dávku intravenózneho acikloviru na liečbu

novorodeneckého herpesu (pozri časť 5.2). Valaciklovir sa má počas dojčenia používať s opatrnosťou a len vtedy, keď je to klinicky indikované.

Fertilita

Valaciklovir podávaný perorálne neovplyvnil fertilitu u potkanov. Pri vysokých parenterálnych dávkach acikloviru sa u potkanov a psov pozorovala testikulárna atrofia a aspermatogenéza. Štúdie fertility s valaciklovirom sa u ľudí nevykonali, no u 20 pacientov po 6 mesiacoch dennej liečby so 400 mg až 1 000 mg acikloviru sa nehlásili žiadne zmeny v počte spermií, pohyblivosti a morfológii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa má zohľadniť klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov Valtrexu. Škodlivý účinok na takéto činnosti nemožno predvídať na základe farmakologického pôsobenia tohto liečiva.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri minimálnej jednej indikácii u pacientov liečených Valtrexom v klinických skúšaniach boli bolesť hlavy a nauzea. Závažnejšie nežiaduce reakcie, ako je trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm, akútne zlyhanie obličiek a neurologické poruchy a SCAR (pozri časť 4.4), sú podrobnejšie popísané v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie.

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov sa použili nasledovné kategórie frekvencií:

Veľmi časté	≥ 1/10,
Časté	≥ 1/100 až < 1/10,
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100,
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000,
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	(z dostupných údajov)

Údaje z klinických skúšaní sa použili na priradenie kategórie frekvencií výskytu nežiaducich účinkov, ak sa v klinických skúšaniach preukázala súvislosť s valaciklovirom.

Pre nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh, ktoré však neboli pozorované v klinických skúšaniach, sa na priradenie kategórie frekvencie výskytu použila ustálená hodnota bodového odhadu („pravidlo troch“). Pre nežiaduce reakcie, u ktorých sa po uvedení lieku na trh preukázala súvislosť s valaciklovirom a ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach, sa na priradenie kategórie frekvencie výskytu použila incidencia zo skúšaní. Databáza údajov o nežiaducich účinkoch z klinických skúšaní obsahuje 5 855 jedincov vystavených valaciklovirom v klinických skúšaniach, čo pokrýva početné indikácie (liečba herpes zoster, liečba/supresia genitálneho herpesu a liečba oparu).

Údaje z klinických skúšaní

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea

Údaje po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Leukopénia, trombocytopénia
Leukopénia sa hlásila najmä u pacientov s oslabeným imunitným systémom.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaxia

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: Závrat
Menej časté: Zmätenosť, halucinácie, znížené vedomie, tras, nepokoj
Zriedkavé: Ataxia, dyzartria, záchvaty kŕčov, encefalopatia, kóma, psychotické príznaky, delírium.

Neurologické poruchy, niekedy závažné, sa môžu spájať s encefalopatiou a zahŕňať zmätenosť, nepokoj, záchvaty kŕčov, halucinácie, kómu. Tieto udalosti sú zvyčajne reverzibilné a zvyčajne sa pozorovali u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s inými predispozičnými faktormi (pozri časť 4.4). U pacientov po transplantácii orgánu, ktorí užívajú vysoké dávky (8 000 mg denne) Valtrexu na profylaxiu infekcie vyvolanej CMV, sa neurologické reakcie vyskytli častejšie v porovnaní s nižšími dávkami používanými na iné indikácie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Vracanie, hnačka
Menej časté: Abdominálny diskomfort

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Reverzibilné zvýšenie hladín ukazovateľov funkčných vyšetrení pečene (napr. bilirubín, pečeňové enzýmy).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Vyrážky vrátane fotosenzitivity, pruritus
Menej časté: Urtikária
Zriedkavé: Angioedém
Veľmi zriedkavé: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)
Neznáme: Toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)* (pozri časť 4.4)

*Tieto udalosti boli hlásené pri aciklovire (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Bolesť obličiek, hematúria (často spojená s inými renálnymi príhodami).
Zriedkavé: Porucha funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek (najmä u starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí užívali vyššie než odporúčané dávky).
Neznáme: Tubulointerstiálna nefritída

Bolesť obličiek môže súvisieť so zlyhaním obličiek.

Hlásila sa aj intratubulárna precipitácia kryštálov acikloviru v obličkách. Počas liečby sa má zabezpečiť dostatočný príjem tekutín (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

U dospelých pacientov s ťažko oslabeným imunitným systémom, predovšetkým u pacientov s pokročilým ochorením HIV, ktorí v klinických štúdiách dlhodobo užívali vysoké dávky (8 000 mg denne) valacicloviru, sa hlásili prípady renálnej insuficiencie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie a trombocytopenie (niekedy v kombinácii). Tieto nálezy sa pozorovali aj u pacientov, ktorí mali rovnaké základné alebo sprievodné ochorenie, ale ktorí sa valaciclovírom neliečili.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

U pacientov, ktorí užili nadmernú dávku valacicloviru, sa hlásilo akútne zlyhanie obličiek a neurologické príznaky vrátane zmätenosti, halucinácií, nepokoja, zníženého vedomia a kómy. Taktiež sa môže vyskytnúť nauzea a vracanie. Je potrebné dbať na to, aby sa predišlo neúmyselnému predávkovaniu. Mnohé z hlásených prípadov zahŕňali pacientov s poruchou funkcie obličiek a starších pacientov, ktorí opakovane užívali nadmerné dávky, pretože sa u nich nevykonalo náležité zníženie dávky.

Liečba

Pacientov treba dôkladne sledovať vzhľadom na prejavy toxicity. Hemodialýza významne zvyšuje odstraňovanie acikloviru z krvi, a preto sa táto možnosť môže zväziť pri liečbe v prípade symptomatického predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB11.

Mechanizmus účinku

Valaciclovir je protívirusová látka, L-valínový ester acikloviru. Aciklovir je analóg purínového (guanínového) nukleozidu.

Valaciclovir sa u človeka rýchlo a takmer úplne premieňa na aciklovir a valín, pravdepodobne pôsobením enzýmu nazývaného valaciclovirhydroláza.

Aciklovir je špecifický inhibítor herpetických vírusov, ktorý je *in vitro* účinný proti vírusom Herpes simplex (HSV) typu 1 a typu 2, vírusu Varicella Zoster (VZV), cytomegalovírusu (CMV), vírusu Epstein-Barrowej (EBV) a proti ľudskému herpetickému vírusu 6 (HHV-6). Po fosforylácii na aktívnu trifosfátovú formu aciklovir inhibuje DNA syntézu herpetických vírusov.

Prvý stupeň fosforylácie si vyžaduje aktivitu vírusovo špecifického enzýmu. V prípade HSV, VZV a EBV je týmto enzýmom vírusová tymidínkináza (TK), ktorá je prítomná len vo vírusom infikovaných bunkách. Pri CMV sa selektivita dosahuje fosforyláciou aspoň čiastočne sprostredkovanou fosfotransferázou, ktorá je produktom génu UL97. Táto požiadavka aktivácie acikloviru vírusovo špecifickým enzýmom do značnej miery vysvetľuje jeho selektivitu.

Dokončenie procesu fosforylácie (t. j. konverziu z monofosfátu na trifosfát) zabezpečujú bunkové kinázy. Aciklovirtrifosfát kompetitívne inhibuje vírusovú DNA polymerázu a zabudovanie tohto nukleozidového analógu vedie k následnému ukončeniu reťazca, k zastaveniu syntézy vírusovej DNA, a tým k zablokovaniu replikácie vírusu.

Farmakodynamické účinky

Rezistencia na aciklovir je obvykle spôsobená fenotypom vírusu s deficitom tymidínkinázy, čím vzniká vírus, ktorý je v organizme prirodzeného hostiteľa znevýhodnený. Znížená citlivosť na aciklovir bola popísaná ako následok malých zmien buď v tymidínkináze vírusu, alebo v DNA polymeráze. Virulencia týchto variantov vírusu sa podobá virulencii divokého typu vírusu.

Sledovanie klinických izolátov HSV a VZV od pacientov, ktorým sa aciklovir podával terapeuticky alebo profylakticky, odhalilo, že vírus so zníženou citlivosťou na aciklovir sa u imunokompetentného hostiteľa vyskytuje veľmi zriedkavo a iba občas sa zistí u jedincov s ťažko oslabeným imunitným systémom, napr. u pacientov po transplantácii orgánov alebo kostnej drene, u onkologických pacientov liečených chemoterapiou a u ľudí infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster

Valtrex urýchľuje odznenie bolesti: u pacientov s bolesťou súvisiacou s oparom skracuje jej trvanie a rozsah, čo zahŕňa akútnu, a u pacientov starších ako 50 rokov, aj postherpetickú neuralgiu. Valtrex znižuje riziko očných komplikácií pri oftalmickom zostere.

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa vo všeobecnosti intravenózna liečba považuje za štandardnú liečbu pásového oparu. Obmedzené údaje však naznačujú klinický prínos valacicloviru pri liečbe infekcie VZV (herpes zoster) u niektorých pacientov s oslabeným imunitným systémom vrátane tých, ktorí majú solídny nádor, HIV, autoimunitné ochorenia, lymfóm, leukémiu a transplantáty kmeňových buniek.

Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex

Valaciclovir sa má na infekcie oka vyvolané vírusom HSV podávať v súlade s príslušnými liečebnými postupmi.

Štúdie valacicloviru na liečbu a supresiu genitálneho herpesu sa vykonali u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HSV s mediánom počtu CD4 > 100 buniek/mm³. 500 mg valacicloviru dvakrát denne na supresiu symptomatických recidív bolo účinnejších ako 1 000 mg jedenkrát denne. 1 000 mg valacicloviru dvakrát denne na liečbu recidív bolo porovnateľných s perorálnou liečbou 200 mg acikloviru päťkrát denne počas trvania epizódy herpesu. Valaciclovir sa neskúmal u pacientov s ťažkou imunodeficienciou.

Zaznamenala sa účinnosť valacicloviru na liečbu iných kožných infekcií vyvolaných HSV. Valaciclovir preukázal účinnosť na liečbu herpes labialis (opar pery), mukozitídu spôsobenú chemoterapiou alebo rádioterapiou, reaktiváciu HSV po vyhladení vrások a herpes gladiatorum. Na základe skúseností s aciklovirom sa zdá, že valaciclovir je rovnako účinný ako aciklovir na liečbu erythema multiforme, herpetického ekzému a herpetickej infekcie na končekoch prstov.

Valaciklovir preukázal zníženie rizika prenosu genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých, ak užívali supresívnu liečbu v kombinácii so zásadami bezpečného pohlavného styku. Dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia sa vykonala s 1 484 heterosexuálnymi imunokompetentnými dospelými párami s rozdielnou infekciou HSV-2. Výsledky ukázali významné zníženie rizika prenosu: 75 % (symptomaticky získaný HSV-2), 50 % (so sérokonverziou HSV-2) a 48 % (celkovo získaný HSV-2) po valaciklovire v porovnaní s placebo. Medzi jedincami zúčastňujúcimi sa podštúdie šírenia vírusu, valaciklovir významne znížil šírenie o 73 % v porovnaní s placebo (pozri časť 4.4 pre ďalšie informácie o znížení prenosu).

Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (pozri časť 4.4)

Pri profylaxii CMV valaciklovírom u jedincov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánu (obličky, srdce), sa znížil výskyt akútneho odvrhnutia štepu, oportúnnych infekcií a iných infekcií vyvolaných herpetickým vírusom (HSV, VZV). Neexistuje žiadna priama porovnávací štúdia voči valgancikloviru, ktorá by pomohla zdefinovať optimálnu schému liečby pacientov po transplantácii solídneho orgánu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Valaciklovir je proliečivo acikloviru. Biologická dostupnosť acikloviru z valacikloviru je asi 3,3- až 5,5-násobne vyššia než tá, ktorá sa pozorovala zo skúseností s perorálnym aciklovírom. Po perorálnom podaní sa valaciklovir veľmi dobre absorbuje a rýchlo a takmer úplne sa premieňa na aciklovir a valín. Táto konverzia je pravdepodobne sprostredkovaná enzýmom izolovaným z ľudskej pečene označovaným ako valaciklovirhydroláza. Biologická dostupnosť acikloviru z 1 000 mg valacikloviru je 54 % a príjem jedla ju neznižuje. Farmakokinetika valacikloviru nie je závislá od dávky. Rýchlosť a rozsah absorpcie sa znižuje so zvyšujúcou sa dávkou, čo má za následok nižšiu než proporcionálny nárast C_{max} v celom rozsahu terapeutickú dávku a zníženú biologickú dostupnosť pri dávkach vyšších ako 500 mg. Farmakokinetické (FK) parametre acikloviru stanovené po jednorazových dávkach 250 až 2 000 mg valacikloviru podaných zdravým jedincom s normálnou funkciou obličiek sú uvedené nižšie.

FK parametre acikloviru		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 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} = maximálna koncentrácia; T_{max} = čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie; AUC = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času. Hodnoty C_{max} a AUC ukazujú priemernú ± štandardnú odchýlku. Hodnoty T_{max} ukazujú medián a rozmedzie.

Maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného valacikloviru dosahujú len 4 % hladín acikloviru, dosahujú sa pri mediáne času za 30 až 100 minút po podaní dávky a 3 hodiny po podaní sú na alebo pod hranicou kvantifikácie. Po jednorazovom a opakovanom podaní je farmakokinetický profil valacikloviru a acikloviru podobný. Herpes zoster, Herpes simplex a infekcia HIV významne nemenia farmakokinetiku valacikloviru a acikloviru po perorálnom podaní valacikloviru pri porovnaní s farmakokinetikou u zdravých dospelých jedincov. U pacientov po transplantácii užívajúcich valaciklovir v dávke 2 000 mg 4-krát denne sú maximálne koncentrácie acikloviru podobné alebo vyššie ako u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich rovnakú dávku. Odhadované denné hodnoty AUC sú značne vyššie.

Distribúcia

Väzba valacikloviru na plazmatické bielkoviny je veľmi nízka (15 %). CSF penetrácia, stanovená pomerom CSF/AUC v plazme, nie je závislá od funkcie obličiek a bola asi 25 % pre aciklovir a metabolit 8-OH-ACV a asi 2,5 % pre metabolit CMMG.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa valaciklovir premieňa na aciklovir a *L*-valín prostredníctvom metabolizmu pri prvom prechode črevom a/alebo pečeňou. Aciklovir je v malej miere premieňaný na 9(karboxymetoxy)metylguanín (CMMG) prostredníctvom alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy a na 8-hydroxyaciklovir (8-OH-ACV) prostredníctvom aldehydoxidázy. Približne 88 % celkovej kombinovanej plazmatickej expozície sa pripisuje acikloviru, 11 % a CMMG 1 % 8-OH-ACV. Valaciklovir ani aciklovir sa nemetabolizujú prostredníctvom enzýmu cytochrómu P450.

Eliminácia

Valaciklovir sa vylučuje močom predovšetkým vo forme acikloviru (viac než 80 % z množstva vylúčeného močom) a metabolitu acikloviru CMMG (asi 14 % z množstva vylúčeného močom). Metabolit 8-OH-ACV sa detegoval v moči iba v malom množstve (< 2 % z množstva vylúčeného močom). V nezmenenej forme sa močom vylúči menej než 1 % podanej dávky valacikloviru. U pacientov s normálnou funkciou obličiek je plazmatický polčas eliminácie acikloviru po jednorazovom aj opakovanom podaní valacikloviru približne 3 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia acikloviru súvisí s funkciou obličiek a expozícia acikloviru sa so zvýšenou poruchou funkcie obličiek zvýši. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je priemerný polčas eliminácie acikloviru po podaní valacikloviru približne 14 hodín v porovnaní s približne 3 hodinami pri normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Expozícia acikloviru a jeho metabolitom CMMG a 8-OH-ACV v plazme a cerebrospinálnom moku (CSF) sa hodnotila v rovnovážnom stave po opakovanom podávaní valacikloviru u 6 jedincov s normálnou funkciou obličiek (priemerný klírens kreatinínu 111 ml/min, rozsah 91 - 144 ml/min), ktorí dostávali 2 000 mg každých 6 hodín a u 3 jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (priemerný CL_{cr} 26 ml/min, rozsah 17 - 31 ml/min), ktorí dostávali 1 500 mg každých 12 hodín. V plazme aj CSF boli koncentrácie acikloviru, CMMG a 8-OH-ACV v priemere 2-, 4- a 5- až 6-násobne vyššie pri ťažkej poruche funkcie obličiek v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje naznačujú, že porucha funkcie pečene znižuje rýchlosť konverzie valacikloviru na aciklovir no nie rozsah konverzie. Polčas acikloviru nie je ovplyvnený.

Gravidné ženy

Štúdia farmakokinetiky valacikloviru a acikloviru počas neskorej fázy gravidity naznačuje, že gravidita neovplyvňuje farmakokinetiku valacikloviru.

Prestup do materského mlieka

Po perorálnom podaní dávky 500 mg valacikloviru sú maximálne koncentrácie (C_{max}) acikloviru v materskom mlieku v rozsahu od 0,5- do 2,3-násobku zodpovedajúcich sérových koncentrácií acikloviru u matky. Medián koncentrácie acikloviru v materskom mlieku bol 2,24 mikrogramov/ml (9,95 mikromólu/l). Pri dávke valacikloviru 500 mg dvakrát denne pre matku, by mohla táto hladina vystaviť dojča dennej perorálnej dávke acikloviru približne 0,61 mg/kg/deň. Polčas eliminácie acikloviru z materského mlieka bol podobný ako v sére. Nezmenený valaciklovir nebol detegovaný v sére matky, materskom mlieku ani v moči dojčaťa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Perorálne podávaný valaciklovir neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc potkanov.

Valaciklovir nebol teratogénny u potkanov ani u králikov. Valaciklovir sa takmer úplne metabolizuje na aciklovir. Subkutánne podanie acikloviru v medzinárodne uznávaných testoch nemalo teratogénne účinky na potkanov ani na králikov. V ďalších štúdiách na potkanoch, po subkutánnom podaní dávok, ktoré viedli k plazmatickým hladinám 100 mikrogramov/ml (> 10-násobne vyššie než 2 000 mg jednorazovej dávky valacikloviru u ľudí s normálnou funkciou obličiek), sa pozorovali abnormality plodu a toxické účinky pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
krospovidón
povidón
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmový obal

hydroxypropylmetylcelulóza
oxid titaničitý
makrogol 400
polysorbát 80
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z polyvinylchloridu/hliníkovej fólie.

Balenia s 10, 30, 42 alebo 112 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0222/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. januára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026