

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valaciclovir +pharma 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje valaciclovirum 500 mg (ve formě valacicloviri hydrochloridum monohydricum)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Oválné, bílé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech 17,6 x 8,8 mm, s vyraženým „VC2“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Infekce virem varicella zoster (VZV) – herpes zoster

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

Přípravek Valaciclovir +pharma 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 +pharma 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 rekurentního herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých.
  - prevence rekurentního herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých.
- K léčbě a prevenci rekurentních očních forem infekce virem HSV u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých (viz bod 4.4)

Klinické studie nebyly provedeny u pacientů infikovaných virem HSV a imunokompromitovaných z jiných důvodů než HIV infekcí (viz bod 5.1).

Cytomegalovirové infekce (CMV):

Přípravek Valaciclovir +pharma je indikován k profylaxi cytomegalovirové infekce 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 funkce ledvin).

#### *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 po vytvoření krust. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha funkce ledvin).

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 (≥12let)

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

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

Při rekurentních epizodách 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. Při rekurentních epizodách infekcí virem HSV to má být nejlépe v prodromálním stadiu, nebo ihned po výskytu prvních objektivních nebo subjektivních příznaků onemocnění. Přípravek Valaciclovir +pharma může zabránit vývoji lézí, zahájí-li se jeho podávání při prvních objektivních nebo subjektivních příznacích rekurence infekčního onemocnění způsobeného virem HSV.

#### *Herpes labialis*

Při herpes labialis (opar) je účinná léčba u dospělých i dospívajících 2000 mg valacicloviru 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 funkce ledvin). Při použití tohoto režimu dávkování nemá léčba trvat déle než 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 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 funkce ledvin). Aby bylo dosaženo co nejlepšího klinického výsledku, je třeba léčbu zahájit v průběhu 48 hodin. Doporučuje se pečlivé sledování vývoje lézí.

### Prevence rekurentních infekcí virem herpes simplex (HSV) u dospělých a dospívajících (≥12let)

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

Přípravek Valaciclovir +pharma se podává v dávce 500 mg jednou denně. U některých pacientů s velmi častými rekurencemi (≥10 rekurencí onemocnění během jednoho roku bez léčby) může být prospěšnější podávat denní dávku 500 mg rozděleně ve dvou dílčích dávkách (250 mg dvakrát denně). Tuto dávku je

třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha funkce ledvin). Léčbu je třeba po 6 až 12 měsících znovu zhodnotit.

*(Přípravek Valaciclovir +pharma není registrován v lékové síle 250 mg, tato síla může být k dispozici u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.)*

#### Dospělí s poruchou imunitního systému

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

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

Dávka přípravku Valaciclovir +pharma je 2000 mg 4x denně. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po transplantaci. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha funkce ledvin).

Délka léčby je obvykle 90 dnů, ale u vysoce rizikových pacientů může být nutné její prodloužení.

#### Zvláštní populace

##### Děti

Účinnost přípravku Valaciclovir +pharma nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

##### Starší pacienti

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

##### Porucha funkce ledvin

Podávání přípravku Valaciclovir +pharma pacientům s poruchou renálních funkcí je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci. Dávka přípravku Valaciclovir +pharma 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 +pharma po provedení hemodialýzy. Je třeba častěji monitorovat clearance kreatininu, zvláště během období rychlých změn renálních funkcí, např. ihned po transplantaci ledviny nebo při hojení (engraftment). Dávku přípravku Valaciclovir +pharma je proto třeba upravit.

##### Porucha funkce jater

Studie hodnotící dávku 1000 mg valacicloviru 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 nutnost úpravy dávkování, klinické zkušenosti jsou však omezené. Vyšší dávky (4000 mg nebo více denně) viz bod 4.4.

Tabulka 1: ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ PŘI PORUŠE RENÁLNÍCH FUNKCÍ

<b>Terapeutická indikace</b>	<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Dávkování valacicloviru <sup>a</sup></b>
<u>Infekce virem varicella-zoster (VZV)</u>		
<i>Léčba herpes zoster (pásový opar) u imunokompetentních dospělých i u dospělých s poruchou imunitního systému</i>	≥50 30 -49 10-29 <10	1000 mg 3xdenně 1000 mg 2x denně 1000 mg 1x denně 500 mg 1x denně

<u>Infekce virem herpes simplex (HSV)</u>		
<i>Léčba infekce HSV</i>		
- imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30 < 30	500 mg 2x denně 500 mg 1x denně
- dospělí s poruchou imunitního systému	≥ 30 < 30	1000 mg 2x denně 1000 mg 1x denně
<i>Léčba herpes labialis (opar) u imunokompetentních dospělých a dospívajících (alternativa 1 denní režim)</i>	≥50 30 -49 10-29 <10	2000 mg 2x denně 1000 mg 2xdenně 500 mg 2x denně 500 mg 1x denně
<u>Prevence infekce virem HSV</u>		
- imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30 < 30	500 mg 1x denně <sup>b.c</sup> 250 mg 1x denně <sup>c</sup>
- dospělí s poruchou imunitního systému	≥ 30 < 30	500 mg 2x denně 500 mg 1x denně <sup>c</sup>
<u>Cytomegalovirová infekce (CMV)</u>		
<i>Profylaxe CMV u dospělých a dospívajících po transplantaci solidních orgánů</i>	≥75 50-<75 25-<50 10-<25 <10 nebo při dialýze	2000 mg 4x denně 1500 mg 4x denně 1500 mg 3x denně 1500 mg 2x denně 1500 mg 1x denně

<sup>a</sup> U pacientů s intermitentní hemodialýzou je třeba podat dávku v den dialýzy po jejím ukončení.

<sup>b</sup> U prevence infekce virem HSV u imunokompetentních subjektů s anamnézou ≥10 rekurencí za rok se dosahuje lepších výsledků při dávkování 250 mg 2x denně.

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Stav hydratace

U pacientů ohrožených dehydratací, zejména u osob ve vyšším a pokročilém věku, je nutné dbát na zajištění dostatečného příjmu tekutin.

#### Použití u pacientů s poruchou renálních funkcí a u starších pacientů

Aciklovir je vylučován ledvinami, proto je u pacientů s poruchou renálních funkcí nutné snížení dávky valacikloviru (viz bod 4.2). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení renálních funkcí, proto je nutné u této skupiny pacientů rovněž zvážit snížení dávky. Obě skupiny, jak starší pacienti, tak pacienti s poruchou renálních funkcí, jsou ohroženi zvýšením rizika výskytu neurologických nežádoucích účinků a měli by být pečlivě monitorováni s ohledem na přítomnost těchto příznaků. V hlášených případech byly tyto reakce obecně reverzibilní po ukončení léčby (viz bod 4.8).

#### Použití vysokých dávek valacikloviru při poruše jaterních funkcí a po transplantaci jater

O použití vysokých dávek valacikloviru (4000 mg nebo více denně) u pacientů s onemocněním jater nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů po transplantaci jater nebyly prováděny žádné zvláštní studie s valaciklovirem, proto je třeba těmto pacientům věnovat zvláštní pozornost, pokud jsou jim podávány denní dávky vyšší než 4000 mg.

#### Použití k léčbě herpes zoster

Klinická odpověď má být zvláště u imunokompromitovaných pacientů pečlivě sledována. Podání intravenózní antivirotické léčby má 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 antivirotiky.

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

#### 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 antivirotiky 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 transplantovaných pacientů (~200) s vysokým rizikem CMV onemocnění (např. dárce CMV-pozitivní/příjemce CMV negativní, nebo použití anti-tymocin globulín 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 který je pozorován 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 nefrotoxicými léčivými přípravky je třeba podávat s opatrností, zvláště u pacientů s poruchou ledvinných funkcí, a je nutné pravidelné sledování renálních funkcí. Toto se týká i současné medikace 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 plasmatické 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 léčivé přípravky, 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 plasmatických 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 expozice 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 pokud očekávaný prospěch z léčby převyšuje 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 kojeneho 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 neovlivňoval fertilitu u potkanů, kteří obdrželi perorální dávky. U vysokých parenterálních dávek acikloviru byl pozorován u potkanů a psů výskyt testikulární atrofie a aspermatogeneze. 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 +pharma. Z farmakologie léčivé látky nelze předpovídat žádné další škodlivé účinky na takovéto aktivity.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Většinu nežádoucích účinků, zaznamenaných alespoň v jedné indikaci u pacientů léčeným přípravkem Valaciclovir +pharma v klinických studiích, tvořila bolest hlavy a nauzea. Další závažnější nežádoucí účinky, jako je trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom, akutní renální selhání a neurologické poruchy, 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  $< 1/1000$

Velmi vzácné  $< 1/10\ 000$

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 frekvence 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: Nausea

*Údaje po uvedení přípravku na trh*

Tabulka 2: ÚDAJE PO UVEDENÍ PŘÍPRAVKU NA TRH

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
		Leukopenie, trombocytopenie (leukopenie je zaznamenávána převážně u pacientů s poruchou imunitního systému).		
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
			Anafylaxe	
<b>Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*</b>				
	Závratě	Zmatenost, halucinace, porucha vědomí, tremor, agitace	Ataxie, dysartrie, křeče, encefalopatie, kóma, psychotické příznaky, delirium	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
		Dyspnoe		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
	Zvracení, průjem	Bolest břicha		

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				
		Reverzibilní zvýšení hodnot jaterních funkčních testů (např. bilirubinu, jaterních enzymů)		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
	Vyrážka včetně fotosenzitivity, pruritus	Kopřivka	Angioedém	
<b>Poruchy ledvin a močových cest **</b>				
		Bolest ledvin, hematurie (často doprovází různá onemocnění ledvin)	Porucha funkce ledvin, akutní renální selhání (zvláště u starších pacientů a u pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří dostávají vyšší dávky, než dávky doporučené)	

\* Neurologické příznaky, které mohou být občas závažné, mohou souviset s encefalopatií a zahrnují zmatenost, agitaci, 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 valacicloviru z důvodu profylaxe CMV (8000 mg denně), se objevují neurologické reakce častěji ve srovnání s pacienty, kteří dostávají nízkou dávku, která se používá v jiných indikacích.

\*\* 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).

#### 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 prodloužených fázích klinických studií, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 4.9 Předávkování

### Subjektivní a objektivní příznaky

U pacientů, u kterých došlo k předávkování valaciklovirem, 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, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy  
ATC kód: J05A B11

### 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 vlastnosti

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

Rozsáhlé 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).

## **Klinické studie**

### Infekce virem varicella zoster

Valaciklovir 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.

Valaciklovir snižuje riziko očních komplikací herpes ophtalmicus.

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, leukemií 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/mm<sup>3</sup>. V prevenci symptomatických rekurencí 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 rekurencí 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.

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

Bylo prokázáno, že valaciklovir snižuje riziko přenosu herpes genitalis u imunokompetentních dospělých pacientů, pokud je užíván jako supresivní léčba a je kombinován 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 účastnicími se podstudie virového rozsevu 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 proléčivem 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	h.mikrogramy/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{max}$  = vrcholová (maximální) koncentrace;  $t_{max}$  = čas dosažení maximální 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 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 podání 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-hydroxy-aciklovir (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 funkce ledvin

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 metabolitů 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 funkce jater

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

#### Těhotné ženy

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

#### Přestup do mateřského mléka

Po perorálním podání valacicloviru 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/ml). Pokud by byl matce podáván valaciclovir 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 valaciclovir 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, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Perorálně podávaný valaciclovir neovlivnil fertilitu potkaních samců ani samic.

Valaciclovir není teratogenní u potkanů ani u králíků. Valaciclovir 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 po podkožních dávkách, které vedly k plazmatickým hladinám 100 mikrogramů/ml (>10násobně vyšší než 2000 mg jednotlivá dávka valacicloviru u člověka s normálními renálními funkcemi) a k projevům maternální toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza  
Povidon K30  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

*Potahová soustava Opadry Y-5-7068 bílá:*

Hypromelosa 2910/3  
Hyprolosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Hypromelosa 2506/50

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr.

HDPE kontejner s pojistným LDPE uzávěrem.

### Velikost balení

Blistry: 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90, 100 potahovaných tablet

Kontejnery: 10, 30, 100, 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Bez zvláštních požadavků.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

+pharma arzneimittel gmbh

Hafnerstrasse 211

8054 Graz

Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Valaciclovir +pharma 500 mg: 42/038/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21.1.2009

Datum posledního prodloužení registrace: 10.8.2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 12. 2019