

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valtrex, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 500 mg walacyklowiru (*valaciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, obustronnie wypukłe tabletkę o wydłużonym kształcie, z białym lub prawie białym rdzeniem i z napisem „GX CF1”, wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec

Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca i półpaśca ocznego u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością (patrz punkt 4.4).

Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca u pacjentów dorosłych z odpornością osłabioną w stopniu lekkim lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4).

Zakażenia wirusem opryszczki (HSV)

Valtrex jest wskazany

- w leczeniu i ograniczaniu zakażeń skóry i błon śluzowych, wywołanych wirusem opryszczki zwykłej (HSV), w tym:
 - w leczeniu pierwszego wystąpienia i nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
 - leczeniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
 - hamowaniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
- w leczeniu i zapobieganiu nawrotom opryszczki ocznej u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem zakażonych wirusem HSV pacjentów z odpornością osłabioną z przyczyn innych niż zakażenie wirusem HIV (patrz punkt 5.1).

Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV)

Valtrex jest wskazany w zapobieganiu zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej występującej po przeszczepianiu narządów u dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec i półpasiec oczny

Należy poradzić pacjentowi, aby rozpoczął stosowanie leku jak najszybciej po rozpoznaniu półpaśca. Brak danych dotyczących leczenia rozpoczętego po czasie dłuższym niż 72 godziny od wystąpienia wysypki półpaścowej.

Dorośli z prawidłową odpornością

Dawka u pacjentów z prawidłową odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez 7 dni. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

Dorośli z osłabioną odpornością

Dawka u pacjentów z osłabioną odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez co najmniej 7 dni oraz przez 2 dni po przekształceniu się zmian w strupki. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

U pacjentów z osłabioną odpornością leczenie przeciwwirusowe zaleca się, jeśli upłynął nie więcej niż tydzień od pojawienia się pęcherzyków lub w dowolnym momencie przed całkowitym przekształceniem się zmian w strupki.

Leczenie zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV) u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat) z prawidłową odpornością

Dawka produktu Valtrex wynosi 500 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1000 mg). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

W nawrotach opryszczki leczenie należy kontynuować przez 3 do 5 dni. W leczeniu pierwszego wystąpienia zakażenia, które może mieć cięższy przebieg, może być konieczne wydłużenie okresu podawania leku do 10 dni. Podawanie leku należy rozpocząć jak najwcześniej. W leczeniu nawrotów opryszczki zwykłej najkorzystniejsze jest rozpoczęcie podawania leku w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów. Valtrex może zapobiegać rozwinięciu się zmian, w przypadku zastosowania go zaraz po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów w nawrotach opryszczki zwykłej.

Opryszczka wargowa

W opryszczce wargowej walacyklowir w dawce 2000 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień stanowi skuteczne leczenie u dorosłych i młodzieży. Drugą dawkę należy przyjąć około 12 godzin (nie wcześniej niż 6 godzin) po przyjęciu pierwszej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). W przypadku opisanego schematu dawkowania leczenie nie powinno trwać dłużej niż 1 dzień, ponieważ nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych z jego wydłużenia. Leczenie należy rozpocząć z chwilą pojawienia się najwcześniejszych objawów (mrowienie, świąd lub pieczenie).

Dorośli z osłabioną odpornością

W leczeniu opryszczki u dorosłych z osłabioną odpornością stosuje się dawkę 1000 mg dwa razy na dobę przez minimum 5 dni, na podstawie oceny ciężkości stanu klinicznego i oceny stanu odporności. W leczeniu opryszczki występującej po raz pierwszy, która może mieć cięższy przebieg, może być konieczne przedłużenie leczenia do dziesięciu dni. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Aby uzyskać największą korzyść kliniczną leczenie należy rozpocząć w ciągu 48 godzin. Zaleca się ścisłą kontrolę ewolucji zmian.

Zapobieganie nawrotom opryszczki zwykłej u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat) z prawidłową odpornością

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 500 mg podawane raz na dobę. Niektórzy pacjenci z bardzo częstymi nawrotami (≥ 10 zakażeń rocznie bez leczenia) mogą uzyskać dodatkową korzyść, jeśli stosują dawkę dobową 500 mg w dwóch dawkach podzielonych (250 mg dwa razy na dobę). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Leczenie należy zweryfikować po 6–12 miesiącach.

Dorośli z osłabioną odpornością

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Leczenie należy zweryfikować po 6-12 miesiącach.

Zapobieganie zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 2000 mg cztery razy na dobę. Stosowanie produktu leczniczego należy rozpocząć jak najszybciej po przeszczepieniu. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

Czas trwania terapii to zazwyczaj 90 dni, ale u pacjentów wysokiego ryzyka może być konieczność jej wydłużenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz: Zaburzenia czynności nerek). Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Valtrex u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta. Dawkę produktu leczniczego Valtrex należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak przedstawiono w tabeli 1 poniżej.

U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej Valtrex należy podawać po zakończeniu zabiegu hemodializy. Należy regularnie kontrolować klirens kreatyniny, szczególnie w okresach, kiedy czynność nerek ulega szybkiej zmianie, np. natychmiast po przeszczepieniu lub po wszczepieniu nerki. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie produktu leczniczego Valtrex.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania z zastosowaniem dawki 1000 mg walacyklowiru wykazały, że u dorosłych pacjentów z marskością wątroby niewielkiego lub umiarkowanego stopnia (tzn. gdy zachowane są procesy biosyntezy wątrobowych), modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u dorosłych pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby (tzn. gdy procesy biosyntezy wątrobowych są upośledzone oraz z udokumentowanym przeciekami wrotno-systemowym), nie wskazują na konieczność modyfikacji dawkowania; jednakże doświadczenie kliniczne w tym zakresie jest ograniczone. Dla większych dawek (4000 mg lub więcej na dobę), patrz punkt 4.4.

Tabela 1. DOSTOSOWANIE DAWKOWANIA U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK

| Wskazanie terapeutyczne | Klirens kreatyniny (ml/min) | Dawkowanie walacyklowiru ^a |
|---|--|--|
| Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) | | |
| <i>Leczenie półpaśca</i> dorośli pacjenci z zaburzeniami i bez zaburzeń odporności | ≥50 30 do 49 10 do 29 <10 | 1000 mg trzy razy na dobę 1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę 500 mg raz na dobę |
| Zakażenie wirusem opryszczki (HSV) | | |
| <i>Leczenie opryszczki</i> | | |
| - dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności | ≥30 <30 | 500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę |
| - dorośli z osłabioną odpornością | ≥30 <30 | 1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę |
| <i>Leczenie opryszczki wargowej u dorosłych i młodzieży bez zaburzeń odporności (alternatywny schemat 1-dniowy)</i> | ≥50 30 do 49 10 do 29 <10 | 2000 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 1000 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 500 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 500 mg pojedyncza dawka |
| <i>Zapobieganie nawrotowi opryszczki</i> | | |
| - dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności | ≥30 <30 | 500 mg raz na dobę ^b 250 mg raz na dobę |
| - dorośli z osłabioną odpornością | ≥30 <30 | 500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę |
| Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) | | |
| <i>Zapobieganie cytomegalii u dorosłych i młodzieży – biorców przeszczepów</i> | ≥75 50 do <75 25 do <50 10 do <25 <10 lub pacjenci dializowani | 2000 mg cztery razy na dobę 1500 mg cztery razy na dobę 1500 mg trzy razy na dobę 1500 mg dwa razy na dobę 1500 mg raz na dobę |

^aU pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej dawkę produktu Valtrex należy podać po wykonaniu zabiegu w dniu hemodializy.

^bW zapobieganiu nawrotom zakażenia HSV u pacjentów bez zaburzeń odporności z ≥ 10 nawrotami w ciągu roku lepsze wyniki można uzyskać stosując dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Valtrex u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walacyklowir lub acyklowir lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with

eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

Występowanie zespołu DRESS, który może zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, raportowano w związku z leczeniem walacyklowirem. Podczas przepisywania leku, pacjent powinien być poinformowany o oznakach i objawach oraz ściśle monitorowany pod względem wystąpienia reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia objawów charakterystycznych dla zespołu DRESS, należy natychmiast przerwać stosowanie walacyklowiru i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (w razie potrzeby). Jeśli u pacjenta po zastosowaniu walacyklowiru wystąpił zespół DRESS, leczenia walacyklowirem u tego pacjenta nigdy nie należy wznawiać.

Stan nawodnienia

Należy zapewnić przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów przez pacjentów z ryzykiem odwodnienia, szczególnie w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku

Acyklowir jest usuwany z organizmu przez nerki. Z tego względu dawkę walacyklowiru należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest większe, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki walacyklowiru w tej grupie pacjentów.

Zarówno pacjenci w podeszłym wieku, jak i z zaburzeniami czynności nerek, narażeni są na zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego. Należy ich uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia takich działań. W zgłoszonych przypadkach działania te zasadniczo ustępowały po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Zastosowanie większych dawek walacyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i po przeszczepieniu wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące zastosowania dawek walacyklowiru (równych lub większych niż 4000 mg na dobę) u pacjentów z chorobami wątroby. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z walacyklowirem po przeszczepieniu wątroby i dlatego należy zachować ostrożność stosując u tych pacjentów dawki większe niż 4000 mg na dobę.

Zastosowanie w leczeniu półpaśca

Należy wnikliwie obserwować odpowiedź kliniczną, szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością. Należy rozważyć zastosowanie dożylnego leczenia przeciwwirusowego, gdy odpowiedź na doustne leczenie przeciwwirusowe jest niewystarczająca.

U pacjentów z półpaścem powikłanym, w tym ze zmianami narządowymi, zmianami rozsianymi, neuropatiami ruchowymi, zapaleniem mózgu i powikłaniami mózgowo-naczyniowymi, należy stosować dożylnie leczenie przeciwwirusowe.

Ponadto pacjenci z osłabioną odpornością z półpaścem ocznym lub z dużym ryzykiem rozsiewu choroby i zajęcia narządów wewnętrznych powinni otrzymywać leczenie dożylnie.

Przeniesienie opryszczki narządów płciowych

Należy pouczyć pacjenta, aby unikał kontaktów seksualnych, kiedy objawy są obecne, nawet jeśli została rozpoczęta terapia lekiem przeciwwirusowym. Podczas zapobiegawczego stosowania leku przeciwwirusowego częstość rozprzestrzeniania wirusa jest istotnie zmniejszona; niemniej przeniesienie zakażenia nadal jest możliwe. Dlatego, oprócz terapii walacyklowirem, zalecane jest, aby pacjent stosował bezpieczniejsze zachowania seksualne.

Stosowanie w zakażeniach oczu wirusem HSV

Należy u tych pacjentów ściśle kontrolować reakcję kliniczną na leczenie. Należy rozważyć dożylnie leczenie przeciwwirusowe, jeśli uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na leczenie doustne jest mało prawdopodobne.

Stosowanie w zakażeniach wirusem CMV

Dane dotyczące skuteczności walacyklowiru uzyskane od pacjentów po przeszczepach (~200) z dużym ryzykiem wystąpienia cytomegalii (tj. dawca z wykrywalnymi przeciwciałami przeciw CMV - biorca bez wykrywalnych przeciwciał przeciw CMV lub zastosowanie terapii globuliną antytymocytową) wskazują, że walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru.

Podczas stosowania dużych dawek walacyklowiru, takich jak w zapobieganiu cytomegalii, działania niepożądane, w tym nieprawidłowości OUN, mogą występować z częstością większą niż podczas podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach (patrz punkt 4.8). U pacjenta należy uważnie obserwować stan czynności nerek i odpowiednio zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie z walacyklowirem produkty lecznicze nefrotoksyczne, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W razie konieczności należy zapewnić odpowiednią kontrolę czynności nerek. Dotyczy to stosowania jednocześnie z aminoglikozydami, organicznymi związkami platyny, jodowanymi środkami cieniującymi, metotreksatem, pentamidyną, foskarnetem, cyklosporyną i takrolimusem.

Acyklowir jest usuwany głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez mechanizm aktywnego wydzielania cewkowego. Po podaniu 1000 mg walacyklowiru cymetydyna i probenecyd zmniejszają nerkowy klirens acyklowiru i zwiększają AUC acyklowiru odpowiednio o ok. 25% i 45% poprzez hamowanie aktywnego wydzielania acyklowiru w cewkach nerkowych. Cymetydyna i probenecyd stosowane jednocześnie z walacyklowirem zwiększały AUC acyklowiru o ok. 65%. Inne produkty lecznicze (w tym np. tenofowir), hamujące lub konkurujące z nim o aktywne wydzielenie cewkowe, przyjmowane jednocześnie z walacyklowirem, mogą zwiększać osoczowe stężenie acyklowiru. Podobnie, podanie walacyklowiru może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia jednocześnie podawanych leków.

U pacjentów narażonych na większe stężenia acyklowiru pochodzącego z walacyklowiru (np. w dawkach stosowanych w leczeniu półpaśca lub zapobieganiu CMV) należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które hamują aktywne wydzielenie w cewkach nerkowych.

Podczas jednoczesnego podawania acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządów, obserwowano zwiększenie AUC tych leków. Nie obserwowano zmian maksymalnych stężeń ani AUC po jednoczesnym podaniu walacyklowiru i mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom. Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania tych leków są ograniczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania walacyklowiru w okresie ciąży, dostępne z rejestrów ciąż (dokumentujących wyniki narażenia kobiet w ciąży na walacyklowir lub na stosowany doustnie lub dożylnie acyklowir - aktywny metabolit walacyklowiru; 111 i 1246 przypadków, odpowiednio 29 i 756 narażonych w pierwszym trymestrze ciąży) i doświadczenie po wprowadzeniu produktu na rynek,

nie wskazują na teratogenność lub toksyczność w okresie płodowym lub noworodkowym. Badania na zwierzętach nie wykazują toksycznego wpływu walacyklowiru na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Walacyklowir można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści z leczenia przeważają potencjalne zagrożenie.

Karmienie piersią

Acyklowir, główny metabolit walacyklowiru przenika do mleka kobiecego. Jednakże po zastosowaniu walacyklowiru w dawkach terapeutycznych, oddziaływanie na karmione piersią noworodki lub niemowlęta nie jest spodziewane, ponieważ dawka przyjęta przez dziecko jest mniejsza niż 2% dożylną dawki terapeutycznej acyklowiru stosowanej w leczeniu opryszczki noworodków (patrz punkt 5.2). Walacyklowir należy stosować ostrożnie w czasie karmienia piersią i tylko wtedy, gdy istnieje kliniczne wskazanie do stosowania.

Płodność

Walacyklowir podawany doustnie szczurom, nie wpływał na ich płodność. Po pozajelitowym podaniu dużych dawek acyklowiru szczurom i psom obserwowano atrofię jąder i aspermatogenezę. U ludzi nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na płodność, ale u 20 pacjentów, którym podawano doustnie acyklowir, w dawkach od 400 mg do 1000 mg na dobę przez okres do 6 miesięcy, nie obserwowano wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych produktu leczniczego Valtrex. Ponadto należy pamiętać, że na podstawie danych farmakologicznych, dotyczących samej substancji czynnej, nie sposób przewidzieć wpływu na powyższe rodzaje aktywności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, zgłaszane w przynajmniej jednym ze wskazań u pacjentów, stosujących Valtrex w badaniach klinicznych, to ból głowy i nudności. Cięższe działania niepożądane, takie jak zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne oraz zespół DRESS (patrz punkt 4.4) są omówione w szczegółach w innych częściach tej charakterystyki.

Działania niepożądane są wymienione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często $\geq 1/10$,

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$,

niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,

rzadko $\geq 1/10\ 000$, do $< 1/1000$,

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$,

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Badania kliniczne wykorzystano do przyporządkowania kategorii częstości poszczególnym działaniom niepożądanym, jeśli w badaniu wykazano ich związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem walacyklowiru.

Dla działań niepożądanych uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek, lecz nieobserwowanych w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości

stanowiła najbardziej konserwatywna wartość szacunkowa („reguła trzech”). Dla działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walacyklowiru, uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek i obserwowanych także w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości stanowiła częstość występowania w badaniach klinicznych. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z badań klinicznych, została utworzona na podstawie obserwacji 5855 uczestników narażonych na walacyklowir w badaniach klinicznych obejmujących liczne wskazania (leczenie półpaśca, leczenie i zapobieganie opryszczce narządów płciowych oraz leczenie opryszczki wargowej).

Dane z badań klinicznych

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, małopłytkowość

Leukopenię obserwowano głównie u pacjentów z osłabioną odpornością.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: dezorientacja, omamy, zaburzona świadomość, drżenia, pobudzenie

Rzadko: ataksja, zaburzenia mowy, drgawki, encefalopatia, śpiączka, objawy psychiatryczne, delirium

Zaburzenia neurologiczne, czasami ciężkie, mogą być związane z encefalopatią i zalicza się do nich: dezorientację, pobudzenie, drgawki, omamy, śpiączkę. Powyższe reakcje są zasadniczo przemijające i zwykle obserwowane są u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4). U pacjentów po przeszczepieniu narządu, otrzymujących duże dawki produktu Valtrex (8000 mg na dobę) w zapobieganiu CMV, reakcje neurologiczne występują znacznie częściej niż podczas podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty, biegunka

Niezbyt często: dolegliwości w obrębie brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: przemijające zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby (np. bilirubina, enzymy wątrobowe)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, w tym spowodowana nadwrażliwością na światło, świąd

Niezbyt często: pokrzywka

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Nieznane: reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (patrz

punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

| | |
|--------------------|---|
| Niezbyt często: | ból nerek, krwiomocz (często związany z innymi zaburzeniami nerek) |
| Rzadko: | zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących dawki większe niż zalecane) |
| Częstość nieznana: | cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek |

Ból nerek może być związany z niewydolnością nerek.

Notowano także wytrącanie się kryształków acyklowiru wewnątrz cewek nerkowych. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta (patrz punkt 4.4).

Inne informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Obserwowano niewydolność nerek, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i małopłytkowość (czasami w połączeniu) u dorosłych pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności (zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV) otrzymujących w badaniach klinicznych duże dawki (8000 mg na dobę) walacyklowiru przez dłuższy czas. Te same objawy obserwowano także u pacjentów nieleczonych walacyklowirem, u których występowały te same choroby podstawowe lub schorzenia współistniejące.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 PrzedawkowanieObjawy przedmiotowe i podmiotowe

U pacjentów otrzymujących walacyklowir w dawkach większych niż terapeutyczne notowano ostrą niewydolność nerek oraz objawy neurologiczne, obejmujące splątanie, omamy, pobudzenie, zaburzenia świadomości i śpiączkę. Mogą także wystąpić nudności i wymioty. Konieczna jest ostrożność, aby nie dopuścić do niezamierzonego przedawkowania. Wiele ze zgłoszonych przypadków dotyczyło pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów w wieku podeszłym, wielokrotnie otrzymujących nadmierne dawki z powodu niezastosowania odpowiedniego zmniejszenia dawki.

Leczenie

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacznie zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi i dlatego też może być rozważana jako sposób postępowania w przypadku objawowego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego

Grupa farmakoterapeutyczna

Nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AB11.

Mechanizm działania

Walacyklowir to L-walinowy ester acyklowiru, będącego analogiem nukleozydu purynowego (guaniny).

W organizmie człowieka walacyklowir szybko i niemal całkowicie ulega rozkładowi do acyklowiru i waliny, najprawdopodobniej z udziałem enzymu zwanego hydrolazą walacyklowiru.

Acyklowir wybiórczo hamuje namnażanie wirusów grupy *Herpes*, wykazując *in vitro* działanie na wirusy: opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*, HSV) typu 1 oraz typu 2, ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*, VZV), cytomegalii (CMV), Epsteina-Barr (EBV) oraz na ludzkiego wirusa *Herpes* 6 (HHV-6). Po fosforylacji do czynnej postaci - trójfosforanu acyklowiru - lek hamuje syntezę DNA wirusów grupy *Herpes*.

W pierwszym etapie fosforylacji konieczny jest udział enzymu swoistego dla wirusa. W przypadku HSV, VZV oraz EBV enzymem tym jest wirusowa kinaza tymidynowa (TK), która znajduje się tylko w komórkach zakażonych przez wirusa. W przypadku CMV swoistość fosforylacji jest przynajmniej częściowo zapewniana przez fosfotransferazę, będącą produktem genu UL97. Konieczność aktywacji acyklowiru przez enzym swoisty dla wirusa w dużym stopniu wyjaśnia wybiórcze działania leku.

Dokończenie procesu fosforylacji (przemiana z mono- w trójfosforan) dokonuje się dzięki kinazom komórkowym. Trójfosforan acyklowiru jest konkurencyjnym inhibitorem wirusowej polimerazy DNA, a wbudowanie do cząsteczki DNA tego analogu nukleozydu powoduje obligatoryjne zakończenie syntezy łańcucha, co hamuje syntezę wirusowego DNA, a tym samym namnażanie wirusa.

Działanie farmakodynamiczne

Oporność na acyklowir jest zwykle związana z fenotypem wirusa, cechującym się brakiem kinazy tymidynowej. Wirus taki ma nikłe szanse rozwoju w komórce naturalnego gospodarza. Rzadko opisywano zmniejszoną wrażliwość na acyklowir w wyniku nieznacznych zmian struktury wirusowej kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA. Zjadliwość (wirulentność) takich odmian jest podobna do zjadliwości szczepu dzikiego wirusa.

Badania szczepów wirusów HSV i VZV, izolowanych od pacjentów leczonych acyklowirem lub otrzymujących lek zapobiegawczo, wykazały, że u osób o prawidłowej odporności szczepy o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir występują niezmiernie rzadko. Szczepy takie występują częściej u osób ze znacznie osłabioną odpornością, np. u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego, osób otrzymujących chemoterapię z powodu chorób nowotworowych lub zakażonych HIV.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Valtrex przyspiesza ustępowanie bólu: zmniejsza czas trwania i odsetek pacjentów z bólem, związanym z półpaścem, w tym z neuralgią ostrą i – u pacjentów w wieku powyżej 50 lat – także neuralgią popółpaścową. Valtrex zmniejsza ryzyko powikłań okulistycznych półpaśca ocznego.

Terapia dożylna jest zasadniczo uważana za standardową w leczeniu półpaśca u pacjentów z osłabioną odpornością, niemniej nieliczne dane wskazują, że stosowanie walacyklowiru w leczeniu zakażenia wirusem VZV (półpaśca) u wybranych pacjentów z osłabioną odpornością, w tym u pacjentów z

nowotworem narządów litych, HIV, chorobą autoimmunologiczną, chłoniakiem, białaczką i po przeszczepieniu komórek macierzystych, może przynieść korzyści kliniczne.

Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

Walacyklowir w zakażeniu HSV struktur oka należy podawać zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi.

Badania z zastosowaniem walacyklowiru w leczeniu i ograniczaniu opryszczki narządów płciowych wykonano u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HSV z medianą ilości komórek CD4 >100/mm³. Walacyklowir w dawce 500 mg dwa razy na dobę był skuteczniejszy w zapobieganiu objawowym nawrotom zakażenia niż w dawce 1000 mg raz na dobę. Walacyklowir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę w leczeniu nawrotów był z kolei porównywalnie skuteczny jak acyklowir doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę. Walacyklowir nie był badany u pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności.

Potwierdzono także skuteczność walacyklowiru w leczeniu innych zakażeń skóry wywołanych wirusem HSV. Wykazano skuteczność walacyklowiru w leczeniu opryszczki wargowej, zapalenia błony śluzowej w przebiegu chemio- i radioterapii, nawrotów zakażenia HSV po zabiegach kosmetycznych i *opryszczki gladiatorów*. Z doświadczeń, dotyczących stosowania acyklowiru w przeszłości, wynika, że skuteczność walacyklowiru jest podobna do skuteczności acyklowiru w leczeniu rumienia wielopostaciowego, wyprysku opryszczkowego i zanokcicy opryszczkowej.

Dowiedziano, że stosowany zapobiegawczo walacyklowir, jednocześnie z bezpieczniejszymi zachowaniami seksualnymi, zmniejsza ryzyko przeniesienia opryszczki narządów płciowych u dorosłych z prawidłową odpornością. Podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo zostało przeprowadzone z udziałem 1484 par heteroseksualnych z prawidłową odpornością niezgodnych co do zakażenia HSV-2. Wyniki wskazywały na znaczące ograniczenie ryzyka przeniesienia zakażenia o 75% (objawy nabycia HSV-2), 50% (serokonwersji HSV-2) i 48% (całkowitego nabycia HSV-2) dla walacyklowiru w porównaniu z placebo. W analizie subpopulacji z udziałem osobników rozsiewających wirusa, walacyklowir znacząco zmniejszał rozsiewanie o 73% w porównaniu do placebo (aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące zmniejszenia przeniesienia wirusa, patrz punkt 4.4).

Zakażenia wirusem cytomegalii (patrz punkt 4.4)

Zapobieganie zakażeniu CMV za pomocą walacyklowiru u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów (nerki, serce) zmniejsza częstość ostrego odrzucenia przeszczepu, wystąpienia zakażeń oportunistycznych i innych zakażeń wirusami grupy *Herpes* (HSV, VZV).

Nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze w stosunku do walgancyklowiru, umożliwiające określenie optymalnego rodzaju terapii u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Walacyklowir jest prolekiem acyklowiru. Biodostępność acyklowiru z walacyklowiru jest około 3,3 do 5,5-krotnie większa niż obserwowana dawniej po doustnym podaniu acyklowiru. Po podaniu doustnym walacyklowir wchłania się dobrze i szybko oraz niemal całkowicie ulega przekształceniu do acyklowiru i waliny. To przekształcenie zachodzi prawdopodobnie za pośrednictwem enzymu, wyizolowanego z ludzkiej wątroby, zwanego hydrolazą walacyklowiru. Po podaniu walacyklowiru w dawce 1000 mg, biodostępność acyklowiru wynosi 54% i nie zmienia się podczas przyjmowania leku wraz z pokarmem. Farmakokinetyka walacyklowiru nie jest proporcjonalna do dawki. Szybkość i stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem dawki, dając w konsekwencji mniej niż proporcjonalny wzrost C_{max} w zakresie dawek terapeutycznych i zmniejszoną biodostępność w zakresie dawek powyżej 500 mg. Przybliżone parametry farmakokinetyczne acyklowiru po podaniu pojedynczej dawki od 250 do 2000 mg walacyklowiru zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

| Parametr farmakokinetyczny acyklowiru | | 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} | godziny (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} = stężenie maksymalne; T_{max} = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu. Wartości C_{max} i AUC oznaczają średnią ± odchylenie standardowe. Wartości T_{max} oznaczają medianę i zakres.

Maksymalne stężenie niezmienionego walacyklowiru w osoczu wynosi tylko 4% maksymalnego stężenia acyklowiru i występuje zazwyczaj 30-100 min po podaniu leku, a po trzech godzinach jest nieoznaczalne. Profil farmakokinetyczny walacyklowiru i acyklowiru jest podobny po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym. Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem opryszczki zwykłej i HIV nie zmienia w sposób istotny parametrów farmakokinetycznych walacyklowiru i acyklowiru po podaniu doustnym walacyklowiru w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi. U biorców przeszczepów, przyjmujących walacyklowir w dawce 2000 mg 4 razy na dobę, maksymalne stężenie acyklowiru jest podobne lub większe od stwierdzanego u zdrowych ochotników, otrzymujących taką samą dawkę. Wyliczone dobowe AUC są istotnie większe.

Dystrybucja

Wiązanie walacyklowiru z białkami osocza jest bardzo słabe (15%). Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), określone jako stosunek AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu, nie zależy od czynności nerek i wynosiło około 25% dla acyklowiru i metabolitu 8-OH-ACV oraz około 2,5% dla metabolitu CMMG.

Metabolizm

Po podaniu doustnym walacyklowir jest przekształcany w acyklowir i L-walinę w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia w jelitach lub wątrobie. Acyklowir jest przekształcany w małym stopniu do metabolitów 9(karboksymetoksy)metyloguaniny (CMMG) za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej i do 8-hydroksy-acyklowiru (8-OH-ACV) za pośrednictwem oksydazy aldehydowej. Około 88% całkowitego osoczowego narażenia jest związane z acyklowirem, 11% z CMMG i 1% z 8-OH-ACV. Ani walacyklowir ani acyklowir nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

Walacyklowir jest wydalany z moczem, głównie jako acyklowir (ponad 80% dawki) oraz jako metabolit CMMG (około 14% dawki). Metabolit 8-OH-ACV jest wykrywany w moczu jedynie w małych ilościach (<2% dawki). Mniej niż 1% przyjętej dawki walacyklowiru jest wykrywane w moczu w postaci niezmienionej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z osocza, zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym, wynosi około 3 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie acyklowiru zależy od czynności nerek, a narażenie na acyklowir zwiększa się ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, średni okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji po podaniu walacyklowiru wynosi około 14 godzin, w porównaniu do 3 godzin w przypadku prawidłowej czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Narażenie na acyklowir i jego metabolity: CMMG i 8-OH-ACV w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) były oceniane w stanie stacjonarnym po wielokrotnym podaniu walacyklowiru u 6 uczestników z prawidłową czynnością nerek (średni klirens kreatyniny 111 ml/min, zakres 91-

144 ml/min), którym podawano 2000 mg co 6 godzin i u 3 uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (średni klirens kreatyniny 26 ml/min, zakres 17-31 ml/min), którym podawano 1500 mg co 12 godzin. Zarówno w osoczu jak i w CSF stężenia acyklowiru, CMMG i 8-OH-ACV były średnio odpowiednio 2, 4 i 5-6-krotnie większe u osób ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do oznaczanych u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazują, że zaburzenie czynności wątroby zmniejsza szybkość, lecz nie stopień, przekształcania walacyklowiru do acyklowiru. Okres półtrwania acyklowiru nie jest zaburzony.

Kobiety w ciąży

Badania farmakokinetyki walacyklowiru i acyklowiru w okresie późnej ciąży wskazują, że ciąża nie wpływa na farmakokinetykę walacyklowiru.

Przenikanie do mleka kobiecego

Po doustnym podaniu walacyklowiru w dawce 500 mg, maksymalne stężenia acyklowiru (C_{max}) w mleku kobiecym wynosiły od 0,5 do 2,3 krotności wartości stężeń acyklowiru w surowicy matki. Mediana stężeń acyklowiru w mleku kobiecym wynosiła 2,24 mikrogramy/ml (9,95 mikromola/l). Podawanie matce walacyklowiru w dawce 500 mg dwa razy na dobę może powodować narażenie karmionego oseska na doustną dobową dawkę acyklowiru około 0,61 mg/kg mc./dobę. Okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z mleka kobiecego był podobny do otrzymanego dla surowicy. Walacyklowir w postaci niezmienionej nie był wykrywany w surowicy matki, mleku kobiecym ani moczu oseska.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych uzyskane na podstawie konwencjonalnych testów bezpieczeństwa, badań toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Walacyklowir podawany doustnie samicom i samcom szczura nie wykazywał wpływu na płodność.

Walacyklowir nie wykazywał właściwości teratogennych w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Walacyklowir jest prawie całkowicie metabolizowany do acyklowiru. W badaniach standardowych, acyklowir podawany podskórnie szczurom lub królikom nie wykazywał właściwości teratogennych. W dodatkowych badaniach u samic szczura obserwowano wady płodów i toksyczność dla matek po podskórnym podaniu dawek zapewniających stężenie leku w osoczu na poziomie 100 mikrogramów/ml (>10-krotnie większych niż po pojedynczej dawce 2000 mg u ludzi z prawidłową czynnością nerek).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400
Polisorbat 80
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCW/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 10, 30, 42 lub 112 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7665

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-12-15

