

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VALOMED

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία 1000mg: περιέχουν ποσότητα υδροχλωρικής βαλακυκλοβίρης, ισοδύναμης με 1000mg βάσεως βαλακυκλοβίρης.

Δισκία 500mg: περιέχουν ποσότητα υδροχλωρικής βαλακυκλοβίρης, ισοδύναμης με 500mg βάσεως βαλακυκλοβίρης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VALOMED ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξείων λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα.

Το VALOMED ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από απλό έρπητα του δέρματος και των βλεννογόνων, περιλαμβανομένου του πρωτοπαθούς και του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων. Το VALOMED μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη των βλαβών όταν ληφθεί με την εμφάνιση των πρώτων σημείων και συμπτωμάτων υποτροπής του απλού έρπητα.

Το VALOMED ενδείκνυται για την καταστολή (πρόληψη) των υποτροπών των λοιμώξεων από απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων (Herpes simplex II).

Το VALOMED μπορεί να μειώσει την πιθανότητα μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων όταν λαμβάνεται σαν κατασταλτική θεραπεία και συνδυάζεται με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές.

Το VALOMED ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη λοίμωξη και τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (ιδιαίτερα νεφρού) σε ασθενείς οροαρνητικούς για CMV που έλαβαν μόσχευμα από οροθετικό για CMV δότη (ασθενείς υψηλού κινδύνου).

Το VALOMED ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (ιδιαίτερα νεφρού και καρδιάς) σε ασθενείς οροθετικούς για CMV. Το αναμενόμενο όφελος για αυτή την ένδειξη δεν είναι τόσο μεγάλο όσο αυτό της προηγούμενης ένδειξης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (αμφότεροι δότης και δέκτης του μοσχεύματος οροαρνητικοί για CMV).

Η προφύλαξη από τον ιό CMV με το VALOMED μειώνει την επίπτωση της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος (Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού) και των ευκαιριακών λοιμώξεων από μικρόβια, μύκητες και άλλους ερπητοϊούς (HSV, VZV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία σε ενήλικες:

Θεραπεία του έρπητα ζωστήρα:

Λαμβάνονται 1000mg VALOMED, τρεις φορές ημερησίως, για 7 ημέρες.

Θεραπεία του απλού έρπητα:

Λαμβάνονται 500mg VALOMED, δύο φορές ημερησίως.

Για υποτροπιάζοντα επεισόδια έρπητα η διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες. Για πρωτοπαθή επεισόδια που μπορεί να είναι σοβαρότερης μορφής, η θεραπεία ίσως χρειασθεί να παραταθεί σε 10 ημέρες.

Η χορήγηση των δόσεων πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερα. Για υποτροπιάζοντα επεισόδια απλού έρπητα αυτό πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της προδρόμου φάσεως της λοίμωξης, ή αμέσως μετά την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων.

Καταστολή (πρόληψη) των υποτροπών λοιμώξεων από απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων:

Οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς, λαμβάνουν 500mg VALOMED μία φορά ημερησίως.

Μερικοί ασθενείς με πολύ συχνές υποτροπές (π.χ. 10 ή περισσότερες ετησίως) μπορεί να ωφεληθούν επιπροσθέτως εάν λάβουν τα 500mg διαιρεμένα σε δύο δόσεις (250 mg δύο φορές ημερησίως).

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, λαμβάνουν 500mg VALOMED δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων:

Σε ανοσοεπαρκείς ετεροφυλόφιλους ενήλικες με 9 ή λιγότερες υποτροπές τον χρόνο, πρέπει να λαμβάνονται 500mg VALOMED μία φορά ημερησίως από το άτομο που έχει μολυνθεί. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μείωση της μετάδοσης σε άλλους πληθυσμούς ασθενών.

Προφύλαξη από τη λοίμωξη και τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου:

Η δοσολογία του VALOMED σε ενήλικες και εφήβους (από 12 ετών και άνω) είναι 2g τέσσερις φορές την ημέρα και η έναρξη της χορήγησής του θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα, μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η δοσολογία θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης. (Βλέπε παρακάτω στη Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια).

Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 90 ημέρες.

Δοσολογία σε παιδιά

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Η δοσολογία είναι η ίδια με των ενηλίκων εκτός της περίπτωσης νεφρικής ανεπάρκειας (βλέπε Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια). Πρέπει να διατηρείται ικανοποιητικός βαθμός ενυδάτωσης.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Συνίσταται προσοχή όταν χορηγείται ακικλοβίρη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Πρέπει να διατηρείται ικανοποιητικός βαθμός ενυδάτωσης.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα και τη θεραπεία και πρόληψη (καταστολή) και μείωση της μετάδοσης του απλού έρπητα:

Για ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια η δόση VALOMED πρέπει να τροποποιείται ως εξής:

Κάθαρση Κρεατινίνης (CRCL ml/min)	ΔΟΣΗ VALOMED				
	Έρπητας Ζωστήρας	Απλός Έρπητας			
		Θεραπεία	Μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων	Ανοσοεπαρκείς	Ανοσοκατεσταλμένοι
15-30	1000mg δύο φορές ημερησίως	Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσεως	Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσεως	Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσεως	Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσεως
<15	1000mg μία φορά ημερησίως	Δόση 500mg μία φορά ημερησίως			Δόση 500mg μία φορά ημερησίως

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση συνιστάται η δόση VALOMED που αντιστοιχεί σε κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min, αλλά η χορήγηση της δόσεως γίνεται μετά το πέρας της αιμοδιύλισης.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται για προφύλαξη από τη λοίμωξη και τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου:

Η δοσολογία του VALOMED θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης ml/min	Δοσολογία VALOMED
75 και άνω	2g τέσσερις φορές ημερησίως
Από 50 έως και κάτω του 75	1.5g τέσσερις φορές ημερησίως
Από 25 έως και κάτω του 50	1.5g τρεις φορές ημερησίως
Από 10 έως και κάτω του 25	1.5g δύο φορές ημερησίως
Κάτω του 10 ή αιμοδιύλιση*	1.5g μία φορά ημερησίως

*Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η δόση του VALOMED θα πρέπει να χορηγείται μετά το πέρας της αιμοδιύλισης. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να ελέγχεται συχνά, ιδιαίτερα κατά τις χρονικές περιόδους όπου η νεφρική λειτουργία αλλάζει ραγδαία π.χ. αμέσως μετά τη μεταμόσχευση ή τη λήψη μοσχεύματος. Η δοσολογία του VALOMED θα πρέπει να ρυθμίζεται αναλόγως.

Δοσολογία σε ηπατική ανεπάρκεια

Μελέτες με χορήγηση εφάπαξ δόσεως 1g VALOMED απέδειξε ότι τροποποίηση της δόσεως δεν χρειάζεται για ασθενείς με ήπια ή μέτριου βαθμού κίρρωση ήπατος (η ηπατική συνθετική λειτουργία διατηρείται). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με κίρρωση προχωρημένου σταδίου, (διαταραχή της ηπατικής συνθετικής λειτουργίας και ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης) δεν υποδεικνύουν την ανάγκη τροποποίησης της δοσολογίας δεδομένου ότι η μετατροπή της βαλακυκλοβίρης σε ακυκλοβίρη δεν διαταράσσεται. Πάντως, η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Για υψηλότερες δόσεις που συνιστώνται για προφύλαξη από τον ιό CMV, βλέπε το κεφάλαιο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Δοσολογία σε ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Δεν υπάρχουν δοσολογικές συστάσεις πλην αυτών για την νεφρική ανεπάρκεια.

Οδηγίες παρακολούθησης:

Δεν χρειάζεται ιδιαίτερη παρακολούθηση.

4.3 Αντενδείξεις

Το VALOMED αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην βαλακυκλοβίρη, την ακυκλοβίρη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του VALOMED.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βαθμός ενυδάτωσης: θα πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να διασφαλισθεί η επαρκής πρόσληψη υγρών από τους ασθενείς που κινδυνεύουν από αφυδάτωση, ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους.

Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ηλικιωμένους ασθενείς:

Η ακυκλοβίρη αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση, επομένως η δόση πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία και επομένως πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη μείωσης της δόσης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Τόσο οι ηλικιωμένοι ασθενείς όσο και οι ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις αυτών των δράσεων. Στις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί αυτές οι

αντιδράσεις ήταν γενικά αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Χρήση υψηλών δόσεων VALOMED σε ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση υψηλών δόσεων του VALOMED (8g/ημερησίως), σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Γι' αυτό χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων του VALOMED σε τέτοιους ασθενείς. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες χορήγησης του VALOMED σε μεταμόσχευση ήπατος.

Χορήγηση στον έρπητα των γεννητικών οργάνων:

Η κατασταλτική θεραπεία με VALOMED μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων. Δεν θεραπεύει τον έρπητα των γεννητικών οργάνων ούτε εξαλείφει πλήρως τον κίνδυνο μετάδοσης. Επιπρόσθετα με τη θεραπεία με VALOMED, συνιστάται όπως οι ασθενείς χρησιμοποιούν ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Η ακυκλοβίρη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα μέσω ενεργής νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης. Οποιαδήποτε φάρμακα χορηγηθούν ταυτόχρονα, τα οποία ανταγωνίζονται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση του VALOMED.

Μετά τη χορήγηση 1g VALOMED, η σιμετιδίνη και η προβενεσίδη αυξάνουν της AUC της ακυκλοβίρης με αυτό το μηχανισμό, και μειώνουν τη νεφρική κάθαρση της ακυκλοβίρης. Εν τούτοις, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε αυτή τη δόση, λόγω του μεγάλου θεραπευτικού δείκτη της ακυκλοβίρης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις VALOMED (8g/ημερησίως) για προφύλαξη από τον ιό CMV, απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται την ακυκλοβίρη κατά την αποβολή, λόγω της δυνατότητας για αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα του ενός ή και των δυο φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις των AUC του πλάσματος της ακυκλοβίρης και του ανενεργού μεταβολίτη του mycophenolate mofetil, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται.

Απαιτείται προσοχή (έλεγχος νεφρικής λειτουργίας) όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις VALOMED με φάρμακα που επηρεάζουν άλλες παραμέτρους της νεφρικής φυσιολογίας (π.χ. κυκλοσπορίνη, tacrolimus).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη χρήση του VALOMED κατά τη διάρκεια της κύησης. Δια τούτο το VALOMED πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εφ' όσον το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους.

Η καταγραφή περιστατικών χρήσης του φαρμάκου σε εγκύους μετά την κυκλοφορία της ακυκλοβίρης προσέφερε στοιχεία για την έκθεση εγκύων γυναικών σε όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές της ακυκλοβίρης. Τα στοιχεία αυτά δεν δείχνουν αύξηση στον αριθμό ελαττωματικών γεννήσεων μεταξύ ασθενών που έλαβαν ακυκλοβίρη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό και οποιοσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μια κοινή αιτία.

Η έκβαση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που είχαν εκτεθεί στο VALOMED ή σε οποιοδήποτε σκεύασμα Zovirax (ακυκλοβίρη, ο ενεργός μεταβολίτης της βαλακυκλοβίρης) τεκμηριώνεται από τα δεδομένα των σχετικών αρχείων. Έχουν συγκεντρωθεί τα δεδομένα για 111 και 1246 περιπτώσεις αντίστοιχα (εκ των οποίων οι 29 και 756 περιλαμβάνουν έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης) που αφορούν γυναίκες, οι οποίες είχαν καταχωρηθεί εκ των προτέρων. Σε ότι αφορά την ακυκλοβίρη, δεν προκύπτουν στοιχεία για αυξημένο αριθμό συγγενών διαταραχών στα νεογνά των γυναικών που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν δεν παρουσίαζαν ιδιαιτερότητες ή τάση επανάληψης, οπότε δεν μπορεί να πιθανολογηθεί ενιαίο αίτιο. Με δεδομένο το μικρό αριθμό των γυναικών οι οποίες έχουν καταχωρηθεί στο αρχείο της βαλακυκλοβίρης, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν αξιόπιστα και οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε επίσης 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

Γαλουχία

Ο κύριος μεταβολίτης της βαλακυκλοβίρης είναι η ακυκλοβίρη, η οποία απεκκρίνεται στο γάλα του θηλασμού. Μετά τη χορήγηση δόσης 500 mg βαλακυκλοβίρης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης (C_{max}) στο γάλα του θηλασμού κυμαίνονται από 0.5 έως 2.3 (μέσος όρος 1.4) φορές τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης στον ορό της μητέρας. Ο λόγος AUC της ακυκλοβίρης στο γάλα του θηλασμού ως προς τον μητρικό ορό κυμάνθηκε από 1.4 έως 2.6 (μέσος όρος 2.2). Η μέση συγκέντρωση ακυκλοβίρης στο γάλα του θηλασμού ήταν 2.24μg/ml (9.95μM). Με δοσολογία βαλακυκλοβίρης στη μητέρα 500mg δύο φορές την ημέρα, το επίπεδο αυτό θα εκθέσει το νεογνό σε ημερήσια δόση ακυκλοβίρης από το στόμα περίπου 0.61 mg/kg/ημέρα. Η ημιπερίοδος ζωής για την απομάκρυνση της ακυκλοβίρης από το γάλα του θηλασμού ήταν παρόμοια με αυτή για τον ορό.

Δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη βαλακυκλοβίρη στον μητρικό ορό, το γάλα του θηλασμού ή τα ούρα του νεογνού.

Δια τούτο το VALOMED πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό μόνο εφ' όσον το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του VALOMED θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν σκεφτόμαστε την ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει ή χειριστεί μηχανές. Δεν έχουν γίνει μελέτες για να εξετάσουν την επίδραση του VALOMED στην ικανότητα οδήγησης ή την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον η επιβλαβής δράση σε αυτές τις δραστηριότητες δεν μπορεί να προβλεφθεί από την φαρμακολογία της δραστικής ουσίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω σύμφωνα με τη συνθήκη MedRA ανά οργανικό σύστημα του σώματος και συχνότητα.

Η συχνότητα ορίζεται ως

Πολύ Συχνές ≥ 1 στις 10

Συχνές ≥ 1 στις 100 και <1 στις 10

Όχι συχνές ≥ 1 στις 1.000 και <1 στις 100

Σπάνιες ≥ 1 στις 10.000 και <1 στις 1.000

Πολύ σπάνιες <1 στις 10.000

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς τη συχνότητα, χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία κλινικών μελετών αν στις μελέτες υπήρχε ένδειξη συσχέτισης με τη βαλακυκλοβίρη (δηλαδή αν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν βαλακυκλοβίρη και εικονικό φάρμακο). Για τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σαν βάση για την ταξινόμηση της συχνότητας χρησιμοποιήθηκαν αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Στοιχεία κλινικών μελετών

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Ναυτία

Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία

Η λευκοπενία αναφέρθηκε κυρίως σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Αναφυλαξία

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Ζάλη, σύγχυση, παραισθήσεις, μείωση της συνείδησης

Πολύ σπάνιες: Ανησυχία, τρόμος, αταξία, δυσαρθρία, ψυχωσικά συμπτώματα, σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, κόμα

Οι ανωτέρω καταστάσεις είναι γενικά αναστρέψιμες και συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφικής λειτουργίας ή με άλλους προδιαθετικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου που λαμβάνουν υψηλές δόσεις (8 g ημερησίως) βαλακυκλοβίρης για προφύλαξη από τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), οι νευρολογικές αντιδράσεις εμφανίσθηκαν πιο συχνά συγκριτικά με τη λήψη χαμηλότερων δόσεων.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Γαστρεντερικές διαταραχές

Σπάνιες: Κοιλιακές ενοχλήσεις, έμετος, διάρροια

Ηπατοχολικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Αναστρέψιμες αυξήσεις των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας.

Αυτές ορισμένες φορές έχουν περιγραφεί ως ηπατίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας

Σπάνιες: Κνησμός

Πολύ σπάνιες: Κνίδωση, αγγειοοίδημα

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Το άλγος νεφρού μπορεί να σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια.

Άλλες: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοκυτοπενίας (μερικές φορές σε συνδυασμό) σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ιδιαίτερα σε εκείνους με προϊούσα HIV νόσο, που έλαβαν υψηλές δόσεις (8g ημερησίως) βαλακυκλοβίρης για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών.

Αυτά τα ευρήματα έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που δεν έλαβαν βαλακυκλοβίρη, που πάσχουν όμως από τις ίδιες ή παρεμφερείς παθήσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και ενδείξεις

Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία υπερδοσολογίας από το VALOMED .

Εν τούτοις ασθενείς κατέποσαν εφ'άπαξ μεγάλες δόσεις μέχρι και 2 g ακυκλοβίρης, η οποία απορροφάται μόνο μερικώς από το γαστρεντερικό σύστημα, χωρίς συνήθως τοξικές επιδράσεις. Τυχαία χορήγηση συνεχόμενων μεγάλων δόσεων ακυκλοβίρης από του στόματος μέσα σε διάστημα αρκετών ημερών, συσχετίστηκε με γαστρεντερικές επιδράσεις (όπως ναυτία και έμετος), και νευρολογικές επιδράσεις (κεφαλαλγία και σύγχυση).

Ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης δόσης ακυκλοβίρης, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και συνεπακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Έχουν περιγραφεί νευρολογικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, των παραισθήσεων,

της ανησυχίας, των σπασμών και του κόματος που συσχετίστηκαν με ενδοφλέβια υπερδοσολογία.

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά για συμπτώματα τοξικότητας. Η αιμοδιύλιση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση της ακυκλοβίρης από το αίμα και γι' αυτό μπορεί να θεωρηθεί μία πιθανότητα αντιμετώπισης της κατάστασης, σε περίπτωση συμπτωματικής υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J05AB11

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα

Η βαλακυκλοβίρη, ένας αντι-ϊκός παράγοντας, είναι ο L-βαλινικός εστέρας της ακυκλοβίρης. Η ακυκλοβίρη είναι ένα πουρινικό (γουανίνη) νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Τρόπος δράσης

Η βαλακυκλοβίρης μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στον άνθρωπο σε ακυκλοβίρη και βαλίνη με το ένζυμο υδρολάση της βαλακυκλοβίρης. Η μετατροπή αυτή γίνεται στο ήπαρ. Η ακυκλοβίρη είναι ένας ειδικός αναστολέας των ερπητοϊών με *in vitro* δράση κατά των ιών του απλού έρπητα (HSV) τύποι 1 και 2, και του ιού ζωστήρα-ανεμοβλογιάς (VZV), κυτταρομεγαλιού (CMV), ιού Epstein-Barr (EBV) και ανθρώπινου ερπητοϊού 6 (HHV-6).

Η ακυκλοβίρη αναστέλλει τη σύνθεση του DNA του ερπητοϊού, από τη στιγμή που φωσφορυλιώνεται στη δραστική τριφωσφορική μορφή. Στο πρώτο στάδιο της φωσφορυλίωσης είναι αναγκαία η παρουσία ενός ενζύμου ειδικού για τον ιό. Στην περίπτωση των ιών HSV, VSV και EBV αυτό το ένζυμο είναι η ιική κινάση της θυμιδίνης (TK), που υπάρχει μόνο στα μολυσμένα κύτταρα. Η εκλεκτικότητα διατηρείται στον CMV τουλάχιστον μερικώς με φωσφορυλίωση, που επιτυγχάνεται με το προϊόν του γονιδίου της φωσφοροτρανσφεράσης UL97. Αυτή η προϋπόθεση για ενεργοποίηση της ακυκλοβίρης από ένα ένζυμο ειδικό του ιού εξηγεί σε μεγάλο βαθμό τη μοναδική της εκλεκτικότητα. Η διαδικασία της φωσφορυλίωσης ολοκληρώνεται (μετατροπή από μονο- σε τριφωσφορική) από κυτταρικές κινάσες. Η τριφωσφορική ακυκλοβίρη αναστέλλει ανταγωνιστικά την DNA πολυμεράση του ιού και η ενσωμάτωσή της οδηγεί υποχρεωτικά στον τερματισμό της αλύσου, σταματώντας την σύνθεση του ιικού DNA και εμποδίζοντας έτσι τον αναδιπλασιασμό του ιού.

Εκτενής έλεγχος κλινικά απομονωθέντων ιικών στελεχών από ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία ακυκλοβίρης ή που ελάμβαναν ακυκλοβίρη προληπτικά έδειξε ότι ιικά στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στην ακυκλοβίρη είναι εξαιρετικά σπάνια με ανοσοεπαρκή άτομα και ότι ανευρίσκονται σπάνια σε σοβαρά ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, όπως είναι ασθενείς που υποβάλλονται σε

μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για κακοήγη νόσο, και άτομα που μολύνθηκαν από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Η ανθεκτικότητα οφείλεται συνήθως σε ένα ατελή φαινότυπο της κινάσης της θυμιδίνης που έχει σαν αποτέλεσμα ένα ιό με εμφανώς μειωμένη δραστηριότητα στον φυσικό ξενιστή. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί μειωμένη ευαισθησία στην ακυκλοβίρη σαν αποτέλεσμα μικρών τροποποιήσεων είτε στην κινάση της θυμιδίνης του ιού είτε στην DNA πολυμεράση. Η λοιμογόνος δράση αυτών των παραλλαγών ομοιάζει με αυτή των αρχικών τύπων του ιού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Μετά την από του στόματος χορήγηση η βαλακυκλοβίρη απορροφάται καλώς και μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως σε ακυκλοβίρη και βαλίνη. Αυτή η μετατροπή γίνεται πιθανώς με την βοήθεια της υδρολάσης της βαλακυκλοβίρης, ένα ένζυμο που απομονώθηκε από το ήπαρ του ανθρώπου. Η χορήγηση 1000mg βαλακυκλοβίρης αποδίδει το 54% σε ακυκλοβίρη στο αίμα (βιοδιαθεσιμότητα) και δεν μειώνεται με τη λήψη τροφής.

Οι μέσες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων στο αίμα της ακυκλοβίρης μετά από χορήγηση εφ' άπαξ δόσεων 250-2000mg βαλακυκλοβίρης σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 10-37μM (2.2-8.3μg/ml), και μετρήθηκαν σε μέσο χρονικό διάστημα 1-2 ωρών μετά την χορήγηση.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλακυκλοβίρης στο πλάσμα φθάνουν μόνο το 4% των επιπέδων της ακυκλοβίρης, επέρχονται κατά μέσο όρο σε χρόνο 30-100 λεπτών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η βαλακυκλοβίρη δεν ανιχνεύεται ή βρίσκεται στο όριο ανίχνευσης, στο πλάσμα 3 ώρες μετά τη χορήγησή της. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βαλακυκλοβίρης και της ακυκλοβίρης μετά από εφ' άπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση είναι παρόμοια. Η σύνδεση της ακυκλοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι πολύ χαμηλή (15%).

Η ημιπερίοδος ζωής κατά την αποβολή της ακυκλοβίρης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τόσο μετά από εφ' άπαξ όσο και μετά από πολλαπλή χορήγηση βαλακυκλοβίρης είναι περίπου 3 ώρες. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η μέση τιμή της ημιπεριόδου ζωής κατά την αποβολή της ακυκλοβίρης μετά τη χορήγηση βαλακυκλοβίρης είναι περίπου 14 ώρες. Ποσοστό μικρότερο από 1% της χορηγηθείσας δόσης βαλακυκλοβίρης ανιχνεύεται στα ούρα ως αναλλοίωτο φάρμακο. Η βαλακυκλοβίρη αποβάλλεται κατά κύριο λόγο στα ούρα σαν ακυκλοβίρη (ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της επανακτηθείσας δόσης) και το γνωστό μεταβολίτη της ακυκλοβίρης, 9-καρβοξυ-μεθοξυμεθυλο-γουανίνη (CMMG).

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Ο έρπητας ζωστήρας και ο απλός έρπητας δεν αλλάζει σημαντικά της φαρμακοκινητική της βαλακυκλοβίρης και της ακυκλοβίρης μετά από χορήγηση VALOMED από το στόμα.

Από μία μελέτη για την φαρμακοκινητική της βαλακυκλοβίρης και της ακυκλοβίρης σε φάση προχωρημένης εγκυμοσύνης, διαπιστώθηκε ότι, μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας, η ημερησία AUC της ακυκλοβίρης (Εμβαδόν που

ορίζεται από την καμπύλη του γραφήματος της συγκέντρωσης πλάσματος ως συνάρτησης του χρόνου) μετά την χορήγηση 1000mg βαλακυκλοβίρης ήταν περίπου διπλάσια συγκριτικά με χορήγηση ακυκλοβίρης από το στόμα σε ημερήσια δόση 1200mg.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, η κατανομή και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ακυκλοβίρης μετά από εφ' άπαξ χορήγηση ή μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων των 1000mg ή 2000mg βαλακυκλοβίρης από το στόμα, δεν διαφέρουν συγκρινόμενα με τα χαρακτηριστικά σε υγιείς εθελοντές.

Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς που έλαβαν βαλακυκλοβίρη 2000mg τέσσερις φορές ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης ήταν παρόμοιες ή μεγαλύτερες από εκείνες υγιών εθελοντών που έλαβαν την ίδια δόση. Οι υπολογισθείσες ημερήσιες AUC ήταν σημαντικά μεγαλύτερες.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τερατογόνος δράση

Η βαλακυκλοβίρη δεν είχε τερατογόνο δράση σε κουνέλια και αρουραίους. Η βαλακυκλοβίρη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως, σε ακυκλοβίρη. Υποδόρια χορήγηση ακυκλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτές δοκιμασίες, δεν προκάλεσε τερατογόνες επιδράσεις σε κουνέλια και αρουραίους. Σε επιπλέον μελέτες σε αρουραίους, σε υποδόριες δόσεις που δημιούργησαν επίπεδα πλάσματος, 100μg/ml, παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες και τοξικότητα στη μητέρα.

Μεταλλαξιγόνο δράση

Τα αποτελέσματα μεγάλης έκτασης in vitro και in vivo δοκιμασιών μεταλλαξιγένεσης υποδεικνύουν ότι η βαλακυκλοβίρη δεν είναι πιθανό ότι αποτελεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Καρκινογόνος δράση

Από βιο-δοκιμασίες σε ποντίκια και αρουραίους η βαλακυκλοβίρη δεν βρέθηκε να έχει καρκινογόνο δράση.

Γονιμότητα

Η από το στόμα χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε αρρένες και θήλειες αρουραίους δεν επηρέασε τη γονιμότητα.

Αναστρέψιμες ως επί το πλείστον Ανεπιθύμητες Ενέργειες στη σπερματογένεση, σε συνδυασμό με γενετική τοξικότητα έχουν ανακοινωθεί για την ακυκλοβίρη σε δόσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ εκείνες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Ποιοτική Σύνθεση σε Έκδοχα

VALOMED Δισκία 1000mg, 500mg

Έκδοχα: Microcrystalline Cellulose, Crospovidone, Povidone K90, Magnesium Stearate, Purified Water, Opadry Blue 13B50578

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν είναι γνωστές

6.3 Διάρκεια ζωής

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 1000mg /TAB: 24 μήνες

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg/TAB: 24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε κουτιά με blister από μη- πλαστικοποιημένο πολυβινυλοχλωρίδιο και φύλλα αλουμινίου.

Τα δισκία VALOMED φέρονται σε συσκευασίες:
10x500mg, 42x500mg, 21x1000mg.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες χρήσεως

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Φαρμακαποθήκη Λεων. Χατζηαντωνίου του Θεμ. ΕΠΕ (με δ.τ. ΑΙΒΑΞ ΕΠΕ)

Φιλελλήνων 26, Τ.Κ. 546 45

Θεσσαλονίκη

Τηλ: 2310 829766, 2310 204780

Fax: 2130 857644

E-mail: saxofon@otenet.gr

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ