

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valaciclovir/Pharmathen International 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 500 mg βαλασικλοβίρης.

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διαστάσεις 19,4 mm x 7.8mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα (VZV) – έρπητα ζωστήρα

Το Valaciclovir/Pharmathen International ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα και του οφθαλμικού ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Valaciclovir/Pharmathen International ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα σε ενηλίκους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ανοσοκαταστολή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)

Το Valaciclovir/Pharmathen International ενδείκνυται

- για τη θεραπεία και την καταστολή λοιμώξεων του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων από απλό έρπητα, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται:
 - θεραπεία του πρώτου επεισοδίου του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους και σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες
 - θεραπεία των υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και παιδιά και σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες
 - καταστολή υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους και σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες
- θεραπεία και καταστολή υποτροπιάζουσών οφθαλμικών λοιμώξεων από απλό έρπητα (βλέπε παράγραφο 4.4)

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με λοίμωξη από απλό έρπητα που είναι ανοσοκατεσταλμένοι για άλλες αιτίες εκτός από HIV λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)

Το Valaciclovir/Pharmathen International ενδείκνυται για την προφύλαξη από λοίμωξη και νόσο CMV έπειτα από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου σε ενήλικες και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα (VZV) – έρπης ζωστήρας και οφθαλμικός ζωστήρας

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να ξεκινούν τη θεραπεία το συντομότερο δυνατό μετά από διάγνωση έρπητα ζωστήρα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για θεραπεία που ξεκινά περισσότερες από 72 ώρες μετά από την έναρξη του εξανθήματος του ζωστήρα.

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες

Η δόση σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι 1000 mg τρεις φορές ημερησίως για επτά ημέρες (συνολική ημερήσια δόση 3000 mg). Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω).

Ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες

Η δόση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι 1000 mg τρεις φορές ημερησίως για τουλάχιστον επτά ημέρες (συνολική ημερήσια δόση 3000 mg) και για 2 ημέρες μετά από τον σχηματισμό εφελκίδας στις βλάβες. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω).

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, συνιστάται αντική θεραπεία σε εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται εντός εβδομάδος από την εμφάνιση των φυσαλίδων ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν την πλήρη εφελκιδοποίηση των βλαβών.

Θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) σε ενήλικους και εφήβους (≥ 12 ετών)

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι (≥ 12 ετών)

Η δόση είναι 500 mg βαλασικλοβίρης που πρέπει να λαμβάνεται δις ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση 1000 mg). Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω).

Για υποτροπιάζοντα επεισόδια, η θεραπεία πρέπει να είναι για τρεις έως πέντε ημέρες. Για αρχικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να είναι πιο σοβαρά, η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί στις δέκα ημέρες. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό. Για υποτροπιάζοντα επεισόδια του απλού έρπητα, αυτό πρέπει ιδανικά να γίνει κατά την πρόδρομη περίοδο ή αμέσως μετά από την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων. Το Valaciclovir/Pharmathen International μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη βλάβης, όταν ληφθεί με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα υποτροπής του HSV.

Επιχείλιος έρπης

Για τον επιχείλιο έρπητα, η βαλασικλοβίρη 2000 mg δις ημερησίως για μία ημέρα είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους. Η δεύτερη δόση πρέπει να λαμβάνεται περίπου 12 ώρες (όχι νωρίτερα από 6 ώρες) μετά από την πρώτη δόση. Αυτή η δόση πρέπει να

μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω). Κατά τη χρήση αυτού του δοσολογικού σχήματος, η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ημέρα, εφόσον έχει αποδειχθεί ότι αυτό δεν παρέχει πρόσθετο κλινικό όφελος. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με το πρωϊότερο σύμπτωμα επιχείλιου έρπητα (π.χ. μυρμηκίαση, κνησμός ή αίσθημα καύσου).

Ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες

Για τη θεραπεία του HSV σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες, η δοσολογία είναι 1000 mg δις ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες, μετά από την αξιολόγηση της βαρύτητας της κλινικής κατάστασης και της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς. Για τα αρχικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να είναι περισσότερο σοβαρά, η θεραπεία μπορεί να χρειασθεί να παραταθεί στις δέκα ημέρες. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίζει το νωρίτερο δυνατόν. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω). Για μέγιστο κλινικό όφελος, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εντός 48 ωρών. Συνιστάται αυστηρή παρακολούθηση της εξέλιξης των βλαβών.

Καταστολή υποτροπών λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) σε ενήλικες και εφήβους (≥ 12 ετών)

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι (≥12 ετών)

Η δόση είναι 500 mg Valaciclovir/Pharmathen International που πρέπει να λαμβάνονται άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς με πολύ συχνές υποτροπές (≥ 10/έτος απουσία θεραπείας) μπορεί να αποκομίσουν πρόσθετο όφελος από την ημερήσια δόση των 500 mg που λαμβάνεται ως δύο ισόποσες δόσεις. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω).

Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας.

Ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες

Η δόση είναι 500 mg Valaciclovir/Pharmathen International δις ημερησίως. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω). Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας.

Προφύλαξη από λοίμωξη και νόσο με κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Η δοσολογία του Valaciclovir/Pharmathen International είναι 2000 mg τέσσερις φορές την ημέρα και πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά από τη μεταμόσχευση.

Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω).

Η διάρκεια της θεραπείας θα είναι συνήθως 90 ημέρες, αλλά μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά

Η αποτελεσματικότητα του Valaciclovir/Pharmathen International σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει αξιολογηθεί.

Ηλικιωμένοι

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα νεφρικής δυσλειτουργίας στους ηλικιωμένους και η δόση πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα (βλέπε “Νεφρική δυσλειτουργία” παρακάτω). Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση Valaciclovir/Pharmathen International σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση. Η δόση του Valaciclovir/Pharmathen International πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Σε ασθενείς σε περιοδική αιμοδιύλιση, η δόση του Valaciclovir/Pharmathen International πρέπει να χορηγείται αφού μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοδιύλισης. Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται συχνά, ειδικά κατά τις περιόδους στις οποίες αλλάζει γρήγορα η νεφρική λειτουργία π.χ. αμέσως μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή αφομοίωση του μοσχεύματος. Η δοσολογία της βαλασικλοβίρης πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες με δόση 1000 mg βαλασικλοβίρης σε ενήλικες ασθενείς δείχνουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια κίρρωση (διατήρηση ηπατικής συνθετικής λειτουργίας). Δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (ηπατική συνθετική δυσλειτουργία και ενδείξεις πυλαίου συστηματικής διαφυγής) δεν υποδεικνύουν ανάγκη για αναπροσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Για υψηλότερες δόσεις (4000 mg ή περισσότερο την ημέρα), βλέπε παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1: ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Θεραπευτική ένδειξη	Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)	Δοσολογία βαλασικλοβίρης^a
Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς- του έρπητα ζωστήρα (VZV)		
<i>Θεραπεία έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες</i>	≥ 50 30 έως 49 10 έως 29 < 10	1000 mg τρις ημερησίως 1000 mg δις ημερησίως 1000 mg άπαξ ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)		
<i>Θεραπεία λοιμώξεων από HSV</i>		
-ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι	≥ 30 < 30	500 mg δις ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
-ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες	≥ 30 < 30	1.000 mg δις ημερησίως 1.000 mg άπαξ ημερησίως
<i>Θεραπεία επιχείλιου έρπητα σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους (εναλλακτικό σχήμα 1 ημέρας)</i>	≥ 50 30 έως 49 10 έως 29 < 10	2000 mg δις σε μία ημέρα 1000 mg δις σε μία ημέρα 500 mg δις σε μία ημέρα 500 mg εφάπαξ δόση
<i>Καταστολή λοιμώξεων από HSV</i>		

-ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι	≥ 30 < 30	500 mg άπαξ ημερησίως ^β 250 mg άπαξ ημερησίως
-ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες	≥ 30 < 30	500 mg δις ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)		
<i>Προφύλαξη από CMV σε αποδέκτες μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου σε ενήλικες και εφήβους</i>	≥ 75 50 έως < 75 25 έως < 50 10 έως < 25 < 10 ή κατά την αιμοδιύλιση	2000 mg τέσσερις φορές ημερησίως 1500 mg τέσσερις φορές ημερησίως 1500 mg τρις ημερησίως 1500 mg δις ημερησίως 1500 mg άπαξ ημερησίως

^α Για ασθενείς σε περιοδική αιμοδιύλιση, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά το πέρας της συνεδρίας τις ημέρες της διύλισης.

^β Για την καταστολή του HSV σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ιστορικό ≥ 10 υποτροπών/έτος, μπορεί να ληφθούν καλύτερα αποτελέσματα με 250 mg δις ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη βαλασικλοβίρη ή την ακυκλοβίρη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατάσταση ενυδάτωσης

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, ώστε να διασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη υγρών σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αφυδάτωσης, ειδικά στους ηλικιωμένους.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η ασικλοβίρη αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση, επομένως, η δόση της βαλασικλοβίρης πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία και επομένως σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη για μείωση της δόσης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδείξεις αυτών των αποτελεσμάτων. Στις αναφερόμενες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις ήταν γενικώς αναστρέψιμες κατά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Χρήση υψηλότερων δόσεων βαλασικλοβίρης σε ηπατική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση ήπατος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση υψηλότερων δόσεων βαλασικλοβίρης (4000 mg ή περισσότερο την ημέρα) σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με βαλασικλοβίρη σε μεταμόσχευση ήπατος και επομένως απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 4000 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Χρήση για θεραπεία του έρπητα ζωστήρα

Η κλινική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενδοφλέβιας αντικής θεραπείας εάν η ανταπόκριση στην θεραπεία από το στόμα θεωρείται απίθανο να επαρκεί.

Ασθενείς με επιπλεγμένο έρπητα ζωστήρα, δηλαδή εκείνοι με σπλαχνική συμμετοχή, διεσπαρμένο ζωστήρα, κινητικές νευροπάθειες, εγκεφαλίτιδα και αγγειακές εγκεφαλικές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντική θεραπεία.

Επιπλέον, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με οφθαλμικό ζωστήρα, ή εκείνοι που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο διασποράς της νόσου και συμμετοχή σπλαχνικού οργάνου, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντική θεραπεία.

Μετάδοση του έρπητα των γεννητικών οργάνων

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την σεξουαλική επαφή όταν υπάρχουν συμπτώματα ακόμα κι αν έχει ξεκινήσει αγωγή με κάποιο αντικό. Κατά διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας με αντικούς παράγοντες, η συχνότητα της ιικής απόπτωσης μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, ο κίνδυνος μετάδοσης εξακολουθεί να είναι πιθανός. Επομένως εκτός από τη θεραπεία με βαλασικλοβίρη, συνιστάται οι ασθενείς να επιδίδονται σε ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές.

Χρήση σε οφθαλμική λοίμωξη από HSV

Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται στενά η κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας αντικής θεραπείας εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία από του στόματος είναι απίθανο να επαρκεί.

Χρήση σε CMV λοίμωξη

Δεδομένα αποτελεσματικότητας της βαλασικλοβίρης από μεταμοσχευθέντες ασθενείς (~200) με υψηλό κίνδυνο CMV νόσου (π.χ. δότης CMV-θετικός/λήπτης CMV αρνητικός ή χρήση επαγωγικής θεραπείας σφαιρίνης κατά των κυττάρων του θύμου) υποδεικνύουν ότι η βαλασικλοβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν η ανησυχία ως προς την ασφάλεια αποκλείουν τη χρήση βαλγκανσικλοβίρης ή γανσικλοβίρης.

Η υψηλή δόση βαλασικλοβίρης που απαιτείται για την προφύλαξη από κυτταρομεγαλοϊό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του ΚΝΣ, από ότι παρατηρήθηκε με χαμηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν για άλλες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και οι δόσεις να ρυθμίζονται ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο συνδυασμός βαλασικλοβίρης με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό εφαρμόζεται στην παράλληλη χορήγηση με αμινογλυκοσίδες, οργανικές ενώσεις λευκόχρυσου, ιωδιούχα σκιαγραφικά, μεθοτρεξάτη, πενταμιδίνη, φοσκαρνέτη, κυκλοσπορίνη και τακρόλιμο.

Η ακυκλοβίρη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα με ενεργό νεφρική σωληναριακή απέκκριση. Μετά από 1000 mg βαλασικλοβίρης, η σιμετιδίνη και η προβενεσίδη μειώνουν τη νεφρική κάθαρση της ακυκλοβίρης και αυξάνουν την AUC της ακυκλοβίρης κατά περίπου 25% και 45% αντίστοιχα, με αναστολή της ενεργού νεφρικής απέκκρισης της ακυκλοβίρης. Σιμετιδίνη και προβενεσίδη που ελήφθησαν μαζί με βαλασικλοβίρη, αύξησαν την AUC της ακυκλοβίρης

κατά περίπου 65%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (περιλαμβανομένης π.χ της τενοφοβίρης) που χορηγούνται παράλληλα και ανταγωνίζονται ή αναστέλλουν την ενεργό σωληναριακή απέκκριση, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης με αυτόν τον μηχανισμό. Ομοίως, η χορήγηση βαλασικλοβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της παράλληλα χορηγούμενης ουσίας στο πλάσμα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες εκθέσεις ακυκλοβίρης από βαλασικλοβίρη (π.χ. σε δόσεις για θεραπεία του έρπητα ζωστήρα ή προφύλαξη από CMV), απαιτείται προσοχή κατά την παράλληλη χορήγηση με φάρμακα που αναστέλλουν την ενεργό νεφρική σωληναριακή απέκκριση.

Έχουν εμφανισθεί αυξήσεις στην AUC πλάσματος της ακυκλοβίρης και του αδρανούς μεταβολίτη του mycophenolate mofetil, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, όταν τα φάρμακα συγχρησιμοποιούνται. Δεν παρατηρούνται μεταβολές στις μέγιστες συγκεντρώσεις ή στις AUC με τη συγχρήγηση βαλασικλοβίρης και mycophenolate mofetil σε υγείς εθελοντές. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτού του συνδυασμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση βαλασικλοβίρης και μέτρια ποσότητα δεδομένων σχετικά με τη χρήση ακυκλοβίρης κατά την κύηση είναι διαθέσιμα από μητρώα κήσεων (τα οποία τεκμηριώνουν τις εκβάσεις κήσεων σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε βαλασικλοβίρη ή σε από του στόματος ή ενδοφλέβια ακυκλοβίρη (δραστικός μεταβολίτης της βαλασικλοβίρης), 111 και 1246 εκβάσεις (29 και 756 εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης αντίστοιχα) και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δε δείχνουν δυσπλαστική τοξικότητα ή τοξικότητα στο έμβryo/νεογνό. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν αναπαραγωγική τοξικότητα για την βαλασικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η βαλασικλοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από τη θεραπεία υπερτερούν του ενδεχόμενου κινδύνου.

Γαλουχία

Η ακυκλοβίρη, ο κύριος μεταβολίτης της βαλασικλοβίρης, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις βαλασικλοβίρης δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/νεογνά καθώς η λαμβανόμενη από το παιδί δόση είναι μικρότερη από το 2 % της θεραπευτικής δόσης ενδοφλέβιας ακυκλοβίρης για την αντιμετώπιση του νεογνικού έρπητα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η βαλασικλοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια του θηλασμού και μόνο εάν ενδείκνυται κλινικά.

Γονιμότητα

Η βαλασικλοβίρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρουραίους, χορηγούμενη από το στόμα. Σε υψηλές δόσεις παρεντερικά χορηγούμενης ακυκλοβίρης έχουν παρατηρηθεί ατροφία των όρχεων και ασπερματογένεση σε αρουραίους και κύνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ανθρώπους με τη βαλασικλοβίρη αλλά δεν αναφέρθηκαν μεταβολές στον αριθμό, την κινητικότητα ή την μορφολογία του σπέρματος, σε 20 ασθενείς μετά από 6 μήνες ημερήσιας θεραπείας με 400 έως 1000 mg ακυκλοβίρης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της βαλασικλοβίρης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών του ασθενούς. Περαιτέρω, τυχόν αρνητικές επιπτώσεις σε αυτές τις δραστηριότητες δεν μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογία της δραστικής ουσίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον μία ένδειξη από ασθενείς που έλαβαν βαλασικλοβίρη σε κλινικές δοκιμές, ήταν κεφαλαλγία και ναυτία. Οι πιο σοβαρές ΑΕ, όπως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικές διαταραχές, αναλύονται λεπτομερέστερα σε άλλες παραγράφους της επισήμανσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σωματικό σύστημα οργάνων και συχνότητα.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιούνται οι παρακάτω κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$,
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$,
Όχι συχνές	$\geq 1/1000$ έως $< 1/100$,
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$,
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$

Για την ανάθεση κατηγοριών συχνότητας σε ΑΕ χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα κλινικών μελετών εάν, στις μελέτες, υπήρχαν ενδείξεις συσχέτισης με βαλασικλοβίρη.

Για ΑΕ που επισημάνθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε η πιο συντηρητική τιμή εκτίμησης σημείου (“κανόνας των τριών”) για τον προσδιορισμό της κατηγορίας συχνότητας της ΑΕ. Για ΑΕ που επισημάνθηκαν ότι σχετίζονται με τη βαλασικλοβίρη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα της ΑΕ στη μελέτη για τον προσδιορισμό της κατηγορίας συχνότητάς της. Η βάση δεδομένων ασφαλείας από κλινικές δοκιμές στηρίζεται σε έκθεση 5855 ατόμων σε βαλασικλοβίρη στα πλαίσια κλινικών δοκιμών που αφορούσαν μια σειρά ενδείξεων (θεραπεία έρπητα ζωστήρα, καταστολή έρπητα γεννητικών οργάνων και θεραπεία αφθών).

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Ναυτία

Δεδομένα μετά από την εμπορική κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Λευκοπενία, θρομβοπενία

Η λευκοπενία αναφέρεται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναφυλαξία

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη

Όχι συχνές: Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, μειωμένη συνείδηση, τρόμος, διέγερση

Σπάνιες: Αταξία, δυσαρθρία, σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, κώμα, ψυχωσικά συμπτώματα.

Νευρολογικές διαταραχές, ενίοτε σοβαρές, μπορεί να συνδέονται με εγκεφαλοπάθεια και συμπεριλαμβάνουν σύγχυση, διέγερση, σπασμούς, ψευδαισθήσεις, κώμα. Αυτές οι ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες και συνήθως διαπιστώνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή με λοιπούς παράγοντες προδιάθεσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων που έλαβαν υψηλές δόσεις (8 g ημερησίως) βαλασικλοβίρης για προφύλαξη από CMV, οι νευρολογικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν συχνότερα σε σχέση με χαμηλότερες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν για άλλες ενδείξεις.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Έμετος, διάρροια

Όχι συχνές: Κοιλιακή δυσφορία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Αναστρέψιμες αυξήσεις δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. χολερυθρίνη, ηπατικά ένζυμα).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξανθήματα συμπεριλαμβανομένων φωτοευαισθησίας, κνησμού

Όχι συχνές: Κνίδωση

Σπάνιες: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Νεφρικό άλγος

Σπάνιες: Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες).

Το νεφρικό άλγος μπορεί να σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια.

Έχει ακόμη αναφερθεί ενδοσωληναριακό ίζημα κρυστάλλων ακυκλοβίρης στον νεφρό. Κατά τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής πρόσληψη υγρών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς

Έχουν υπάρξει αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας, μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενίας (ενίοτε σε συνδυασμό) σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ενηλίκους ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνους με προχωρημένη νόσο HIV, οι οποίοι έλαβαν υψηλές δόσεις (8 g ημερησίως) βαλασικλοβίρης για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα σε κλινικές μελέτες. Αυτά

τα ευρήματα έχουν ακόμη παρατηρηθεί σε ασθενείς που δεν έλαβαν βαλασικλοβίρη και παρουσιάζουν τις ίδιες υποκείμενες ή συνοδούς καταστάσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Σε ασθενείς που έλαβαν υπερβολικές δόσεις βαλασικλοβίρης έχουν αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικά συμπτώματα, στα οποία συμπεριλαμβάνεται η σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, μειωμένη συνείδηση και κώμα. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστεί ναυτία και έμετος. Απαιτείται προσοχή για την πρόληψη ακούσιας υπερδοσολογίας. Πολλές από τις αναφερόμενες περιπτώσεις συμπεριελάμβαναν ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν επανειλημμένες υπερδοσολογίες, λόγω έλλειψης κατάλληλης μείωσης της δόσολογίας.

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά για σημεία τοξικότητας. Η αιμοδιύλιση ενισχύει σημαντικά την αφαίρεση της ακυκλοβίρης από το αίμα και μπορεί, επομένως, να θεωρηθεί επιλογή αντιμετώπισης στην περίπτωση συμπτωματικής υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια με εξαίρεση αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AB11.

Μηχανισμός δράσης

Η βαλασικλοβίρη, ένα αντικό, είναι ο L-βαλινικός εστέρας της ακυκλοβίρης. Η ακυκλοβίρη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της πουρίνης (γουανίνης).

Η βαλασικλοβίρη μετατρέπεται γρήγορα και σχεδόν εξολοκλήρου σε ακυκλοβίρη και βαλίνη στον άνθρωπο, μάλλον από το ένζυμο που αναφέρεται ως υδρολάση της βαλασικλοβίρης.

Η ακυκλοβίρη είναι ειδικός αναστολέας των ιών του έρπητα με *in vitro* δράση έναντι των ιών του απλού έρπητα (HSV) τύπου 1 και τύπου 2, του ιού της ανεμοβλογιάς-του έρπητα ζωστήρα (VZV), του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του ιού Epstein-Barr (EBV) και του ανθρώπινου ιού του έρπητα 6 (HHV- 6). Η ακυκλοβίρη αναστέλλει τη σύνθεση DNA του ιού του έρπητα όταν φωσφορυλιωθεί στη δραστική τριφωσφορική μορφή.

Το πρώτο στάδιο της φωσφορυλίωσης απαιτεί τη δράση ενός ειδικού για τον ιό ενζύμου. Στην περίπτωση των HSV, VZV και EBV, αυτό το ένζυμο είναι η ιική θυμιδική κινάση (TK), η οποία είναι παρούσα μόνο σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό. Η εκλεκτικότητα διατηρείται στον CMV με τη φωσφορυλίωση, τουλάχιστον εν μέρει, να μεσολαβείται από το γονιδιακό παράγωγο της φωσφοτρανσφεράσης UL97. Αυτή η απαίτηση για ενεργοποίηση της ακυκλοβίρης από ειδικό για τον ιό ένζυμο εξηγεί εν πολλοίς την εκλεκτικότητά της.

Η διαδικασία της φωσφορυλίωσης ολοκληρώνεται (μετατροπή από μονοφωσφορική σε τριφωσφορική) από κυτταρικές κινάσες. Η τριφωσφορική ακυκλοβίρη αναστέλλει

ανταγωνιστικά την ιική DNA πολυμεράση και η ενσωμάτωση αυτού του νουκλεοσιδικού αναλόγου οδηγεί σε υποχρεωτική διακοπή της αλύσου, διακόπτοντας τη σύνθεση ιικού DNA και, επομένως, αναστέλλοντας τον ικό αναδιπλασιασμό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντοχή στην ακυκλοβίρη οφείλεται συνήθως σε φαινότυπο με έλλειμμα θυμιδινικής κινάσης που οδηγεί σε ιό με μειονέκτημα στον φυσικό ξενιστή. Μειωμένη ευαισθησία σε ακυκλοβίρη έχει περιγραφεί ως αποτέλεσμα ανεπαίσθητων αλλαγών στην ιική θυμιδινική κινάση ή τη DNA πολυμεράση. Η λοιμογονικότητα αυτών των παραλλαγών μοιάζει με εκείνη του ιού φυσικού τύπου.

Παρακολούθηση κλινικών απομονωμένων στελεχών HSV και VZV από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ή προφύλαξη με ακυκλοβίρη, αποκάλυψε ότι ιός με μειωμένη ευαισθησία στην ακυκλοβίρη είναι εξαιρετικά σπάνιος στον ανοσοεπαρκή ξενιστή και συναντάται σπάνια σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένα άτομα π.χ. αποδέκτες μεταμόσχευσης οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για κακοήγη νόσο και άτομα με μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Κλινικές μελέτες

Λοίμωξη από τον ιό της ανεμοβλογιάς του έρπητα ζωστήρα

Η βαλασικλοβίρη επιταχύνει την αποδρομή του πόνου: μειώνει τη διάρκεια του σχετιζόμενου με ζωστήρα άλγους και την αναλογία ασθενών με αυτό, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται οξεία και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 50 ετών επίσης μεθερπητική νευραλγία. Η βαλασικλοβίρη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα.

Η ενδοφλέβια θεραπεία γενικώς θεωρείται πρότυπο για τη θεραπεία του ζωστήρα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα δείχνουν κλινικό όφελος για την βαλασικλοβίρη στη θεραπεία λοίμωξης από VZV (έρπητς ζωστήρας) σε ορισμένους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται εκείνοι με καρκίνο συμπαγούς οργάνου, HIV, αυτοάνοσες νόσους, λέμφωμα, λευχαιμία και μεταμοσχεύσεις αρχέγονων κυττάρων.

Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα

Η βαλασικλοβίρη για οφθαλμικές λοιμώξεις από HSV πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις κείμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Μελέτες με βαλασικλοβίρη στη θεραπεία και την καταστολή του έρπητα των γεννητικών οργάνων διεξήχθησαν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV/HSV με διάμεσο αριθμό CD4 > 100 κύτταρα/mm³. Η βαλασικλοβίρη 500 mg δις ημερησίως ήταν ανώτερη από 1000 mg άπαξ ημερησίως για την καταστολή συμπτωματικών υποτροπών. Η βαλασικλοβίρη 1000 mg δις ημερησίως για τη θεραπεία υποτροπών ήταν συγκρίσιμη με από του στόματος ακυκλοβίρη 200 mg πέντε φορές ημερησίως ως προς τη διάρκεια του επεισοδίου του έρπητα. Η βαλασικλοβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.

Η αποτελεσματικότητα της βαλασικλοβίρης για τη θεραπεία άλλων δερματικών λοιμώξεων από HSV έχει τεκμηριωθεί. Η βαλασικλοβίρη έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του επιχείλιου έρπητα, τη βλεννογονίτιδα λόγω χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, την επανενεργοποίηση του HSV από ανάπλαση προσώπου και τον έρπητα gladiatorum. Με βάση την ιστορική εμπειρία με ακυκλοβίρη, η βαλασικλοβίρη είναι πιθανόν να είναι εξίσου

αποτελεσματική με την ακυκλοβίρη για τη θεραπεία του πολύμορφου ερυθήματος, του ερπητικού εκζέματος και της ερπητικής παρωνυχίας.

Η βαλασικλοβίρη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες εάν λαμβάνεται ως κατασταλτική θεραπεία και συνδυάζεται με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές. Μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 1.484 ετερόφυλα, ανοσοεπαρκή ενήλικα ζευγάρια εκ των οποίων ο ένας δεν είχε HSV-2 λοίμωξη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές μειώσεις του κινδύνου μετάδοσης: 75 % (συμπτωματική HSV-2 πρόσληψη), 50 % (HSV-2 ορομετατροπή) και 48 % (συνολική HSV-2 πρόσληψη) για την βαλασικλοβίρη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ατόμων που έλαβαν μέρος σε υπο-μελέτη για την ιική απόπτωση, η βαλασικλοβίρη μείωσε σημαντικά την ιική απόπτωση κατά 73 % συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της μετάδοσης).

Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (βλέπε παράγραφο 4.4)

Προφύλαξη από CMV με βαλασικλοβίρη σε ασθενείς που έλαβαν μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (νεφρό, καρδιά), μειώνει την εμφάνιση οξείας απόρριψης του μοσχεύματος, ευκαιριακών λοιμώξεων και λοιπών λοιμώξεων από ερπητοϊούς (HSV, VZV). Δεν υπάρχει απευθείας συγκριτική μελέτη έναντι της βαλγκανσικλοβίρης για να ορισθεί η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών που έλαβαν μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βαλασικλοβίρη είναι προφάρμακο της ακυκλοβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ακυκλοβίρης από τη βαλασικλοβίρη είναι περίπου 3,3 έως 5,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται ιστορικά για την από του στόματος ακυκλοβίρη. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η βαλασικλοβίρη απορροφάται καλά και γρήγορα και μετατρέπεται σχεδόν εξολοκλήρου σε ακυκλοβίρη και βαλίνη. Αυτή η μετατροπή μάλλον μεσολαβείται από ένα ένζυμο που απομονώνεται από το ανθρώπινο ήπαρ και αναφέρεται ως υδρολάση της βαλασικλοβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ακυκλοβίρης από 1000 mg βαλασικλοβίρης είναι 54% και δεν μειώνεται με το φαγητό. Η φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης δεν είναι ανάλογη της δόσης. Το ποσοστό και ο βαθμός απορρόφησης μειώνεται με την αύξηση της δόσης, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της C_{max} μικρότερη της αναλογικής μέσα στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε δόσεις άνω των 500 mg. Εκτιμήσεις παραμέτρων φαρμακοκινητικής (PK) της ακυκλοβίρης μετά από εφάπαξ δόσεις 250 έως 2000 mg βαλασικλοβίρης σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία παρουσιάζονται παρακάτω.

Παράμετρος PK ακυκλοβίρης		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	μικρογραμμάρια/mL	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	ώρες (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.μικρογραμμάρια/mL	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, T_{max} = χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου. Οι τιμές για τις C_{max} και AUC δηλώνουν τη μέση τιμή ± συνήθη απόκλιση. Οι τιμές για τον T_{max} δηλώνουν τη μέση τιμή και το εύρος.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμετάβλητης βαλασικλοβίρης στο πλάσμα είναι μόλις το 4% περίπου των μέγιστων επιπέδων της ακυκλοβίρης, παρουσιάζονται σε διάμεσο διάστημα 30 έως 100 min μετά από τη δόση και βρίσκονται στο όριο της ποσοτικοποίησης ή κάτω από αυτό 3 ώρες μετά από τη δόση.

Τα προφίλ φαρμακοκινητικής της βαλασικλοβίρης και της ακυκλοβίρης είναι παρόμοια μετά από εφάπαξ και επαναληπτική χορήγηση της δόσης. Η λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, απλό έρπητα και HIV δεν αλλάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης και της ακυκλοβίρης μετά από χορήγηση βαλασικλοβίρης από το στόμα σε σχέση με υγιείς ενήλικους. Σε αποδέκτες μεταμόσχευσης που έλαβαν βαλασικλοβίρη 2000 mg 4 φορές ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης είναι παρόμοιες με εκείνες σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν την ίδια δόση ή μεγαλύτερες. Οι εκτιμώμενες ημερήσιες AUC είναι σαφώς μεγαλύτερες.

Κατανομή

Η σύνδεση της βαλασικλοβίρης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι πολύ χαμηλή (15%). Η διείσδυση στο CSF, η οποία προσδιορίζεται από την αναλογία CSF/AUC πλάσματος, είναι ανεξάρτητη της νεφρικής λειτουργίας και ήταν περίπου το 25% για την ακυκλοβίρη και τον μεταβολίτη 8-OH-ACV και περίπου 2,5% για τον μεταβολίτη CMMG.

Βιομετατροπή

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η βαλασικλοβίρη μετατρέπεται σε ακυκλοβίρη και L-βαλίνη με μεταβολισμό πρώτης διόδου από το έντερο ή/και το ήπαρ. Η ακυκλοβίρη μετατρέπεται σε μικρό βαθμό στους μεταβολίτες 9(καρβοξυμεθοξυ)μεθυλγουανίνη (CMMG) με αλκοόλ και αλδευδική αφυδρογονάση και σε 8-υδροξυ-ασικλοβίρη (8-OH-ACV) με αλδευδική οξειδάση. Περίπου το 88% της συνολικής συνδυασμένης έκθεσης στο πλάσμα μπορεί να αποδοθεί στην ακυκλοβίρη, το 11% στην CMMG και το 1% στην 8-OH-ACV. Ούτε η βαλασικλοβίρη, ούτε η ακυκλοβίρη μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Η βαλασικλοβίρη αποβάλλεται στα ούρα κυρίως ως ακυκλοβίρη (περισσότερο από το 80% της δόσης που ανακτάται) και ως μεταβολίτης της ακυκλοβίρης CMMG (περίπου το 14% της δόσης που ανακτάται). Ο μεταβολίτης 8-OH-ACV ανιχνεύεται μόνο σε μικρές ποσότητες στα ούρα (< 2% της δόσης που ανακτάται). Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης της βαλασικλοβίρης ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ημιζωή αποβολής της ακυκλοβίρης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ και πολλαπλή χορήγηση της δόσης με βαλασικλοβίρη είναι περίπου 3 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποβολή της ακυκλοβίρης συσχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία και η έκθεση σε ακυκλοβίρη θα αυξηθεί με αυξημένη νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η μέση ημιζωή αποβολής της ακυκλοβίρης μετά από χορήγηση βαλασικλοβίρης είναι περίπου 14 ώρες, σε σχέση με περίπου 3 ώρες για τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η έκθεση σε ακυκλοβίρη και στους μεταβολίτες της CMMG και 8-OH-ACV στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) αξιολογήθηκε σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων βαλασικλοβίρης σε 6 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μέση κάθαρση κρεατινίνης 111 mL/min, εύρος 91-144 mL/min), οι οποίοι έλαβαν 2000 mg ανά 6 ώρες και 3 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση CL_{cr} 26 mL/min, εύρος 17-31 mL/min),

οι οποίοι έλαβαν 1500 mg ανά 12 ώρες. Στο πλάσμα, καθώς και στο CSF, οι συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης, της CMMG και της 8-OH-ACV ήταν, κατά μέσο όρο, 2, 4 και 5-6 φορές υψηλότερες αντίστοιχα, σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η ηπατική δυσλειτουργία μειώνει το ποσοστό μετατροπής της βαλασικλοβίρης σε ακυκλοβίρη, αλλά όχι το βαθμό της μετατροπής. Η ημιζωή της ακυκλοβίρης δεν επηρεάζεται.

Έγκυες γυναίκες

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της βαλασικλοβίρης και της ακυκλοβίρης κατά την όψιμη κύηση δείχνει ότι η κύηση δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης.

Μεταφορά στη μητρικό γάλα

Μετά από χορήγηση δόσης 500 mg βαλασικλοβίρης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης (C_{max}) στο μητρικό γάλα κυμάνθηκαν από 0,5 έως 2,3 φορές την αντίστοιχη συγκέντρωση ακυκλοβίρης στον ορό της μητέρας. Η μέση συγκέντρωση ακυκλοβίρης στο μητρικό γάλα ήταν 2,24 μικρογραμμάρια/ml (9,95 micromoles/L) Με δοσολογία 500 mg βαλασικλοβίρης δύο φορές την ημέρα στη μητέρα, αυτό το επίπεδο θα εκθέσει ένα νεογνό που θηλάζει σε δοσολογία ακυκλοβίρης από το στόμα 0,61 mg/kg/ημερησίως. Η ημιζωή αποβολής της ακυκλοβίρης από το μητρικό γάλα ήταν παρόμοια με αυτή του ορού. Αμετάβλητη βαλασικλοβίρη δεν ανιχνεύθηκε στον ορό της μητέρας, το μητρικό γάλα ή στα ούρα του νεογνού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Η βαλασικλοβίρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν δόση από το στόμα.

Η βαλασικλοβίρη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τα κουνέλια. Η βαλασικλοβίρη μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου σε ακυκλοβίρη. Ταυτόχρονη χορήγηση ακυκλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτούς ελέγχους δεν παρήγαγε τερατογόνους δράσεις στους αρουραίους ή στα κουνέλια. Σε πρόσθετες μελέτες στους αρουραίους, εμβρυϊκές ανωμαλίες και τοξικότητα της μητέρας παρατηρήθηκαν σε υποδόριες δόσεις που οδήγησαν σε επίπεδα ακυκλοβίρης στο πλάσμα ίσα με 100 μικρογραμμάρια/mL (> 10 φορές υψηλότερα από την εφάπαξ δόση βαλασικλοβίρης 2000 mg σε ανθρώπους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο (διϋδρικό)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Τάλκης

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο
Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική Λακτόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol 4000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Τρία χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες blister από PVC/PE/PVDC/φύλλο αλουμινίου.
Μεγέθη συσκευασίας των 10, 30, 42, 90 δισκίων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmathen International S.A.
Δερβενακίων 4, 153 51 Παλλήνη Αττικής, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]