

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valaciclovir Arena 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține valaciclovir 500 mg sub formă de clorhidrat de valaciclovir hidratat 614,6 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 2 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe, cu formă oblongă, biconvexe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster

Valaciclovir Arena este indicat pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster) și pentru tratamentul zosterului oftalmic la adulți imunocompetenți (vezi pct. 4.4).

Valaciclovir Arena este indicat pentru tratamentul herpesului zoster la pacienți adulți cu imunosupresie ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4).

##### Infecții cu virusul herpes simplex (VHS)

Valaciclovir Arena este indicat

- pentru tratamentul și supresia infecțiilor pielii și mucoaselor cu VHS incluzând:
  - tratamentul primului episod al herpesului genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși;
  - tratamentul recidivelor herpesului genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși;
  - supresia herpesului genital recidivant la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși;

- pentru tratamentul și supresia recidivelor infecțiilor oculare cu VHS la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (vezi pct. 4.4).

Studiile clinice nu au fost efectuate la pacienți imunocompromiși infectați cu VHS pentru alte cauze în afară de infecția cu HIV (vezi pct. 5.1).

#### Infecții cu virusul citomegalic (VCM):

Valaciclovir Arena este indicat pentru profilaxia infecției și a bolii induse de VCM după transplantul de organe solide la adulți și adolescenți (vezi pct. 4.4).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster și zoster oftalmic

Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă tratamentul cât mai repede posibil după stabilirea diagnosticului de herpes zoster. Nu există date privind tratamentul inițiat după mai mult de 72 ore de la debutul erupției zosteriene.

#### *Adulți imunocompetenți*

Doza administrată la pacienții imunocompetenți este de 1000 mg Valaciclovir Arena de 3 ori pe zi, timp de 7 zile (3000 mg doză zilnică totală). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

#### *Adulți imunocompromiși*

Doza administrată la pacienți imunocompromiși este de 1000 mg Valaciclovir Arena de 3 ori pe zi, timp de cel puțin 7 zile (3000 mg doză zilnică totală) iar administrarea medicamentului va fi continuată timp de 2 zile de la uscarea leziunilor. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

La pacienți imunocompromiși, se recomandă tratamentul antiviral în decurs de o săptămână de la formarea veziculelor sau în orice moment înainte de formarea de cruste pe toate leziunile.

#### Tratamentul infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) la adulți și adolescenți (cu vârsta $\geq 12$ ani)

#### *Adulți și adolescenți (cu vârsta $\geq 12$ ani) imunocompetenți*

Doza de Valaciclovir Arena este de 500 mg administrată de 2 ori pe zi (doza zilnică totală este de 1000 mg). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

Pentru episoadele recurente, durata tratamentului trebuie să fie între trei și cinci zile. Pentru episoadele inițiale, care pot fi mai severe, tratamentul se poate prelungi până la zece zile. Administrarea dozelor trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Pentru episoadele recidivante cu herpes simplex, administrarea dozelor trebuie să înceapă în timpul perioadei prodromale sau imediat după apariția primelor semne sau simptome. Valaciclovir Arena poate preveni dezvoltarea leziunii când este utilizat la primele semne și simptome ale recidivei cu VHS.

#### *Herpes labial*

La adulți și adolescenți, tratamentul eficient al herpesului labial (herpes simplex) implică administrarea de valaciclovir 2000 mg de două ori pe zi, pentru o zi. A doua doză trebuie administrată după aproximativ 12 ore (nu mai devreme de 6 ore) după prima doză. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Când se

utilizează această schemă de administrare, tratamentul nu trebuie să depășească o zi, deoarece nu s-a demonstrat că prelungirea tratamentului conferă un beneficiu clinic suplimentar. Tratamentul trebuie inițiat de la primul simptom de herpes simplex (de exemplu, furnicături, prurit sau senzație de arsură).

#### *Adulți imunocompromiși*

Pentru tratamentul infecțiilor cu VHS la adulți imunocompromiși, doza este de 1000 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin 5 zile, după evaluarea severității stării clinice și a statusului imunologic ale pacientului. Pentru episoadele inițiale, care pot fi mai severe, tratamentul poate fi prelungit pe o durată de zece zile. Administrarea trebuie începută cât mai curând posibil. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Pentru obținerea unui beneficiu clinic maxim, tratamentul trebuie inițiat în primele 48 de ore. Se recomandă o monitorizare strictă a evoluției leziunilor.

#### *Supresia recurenței infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) la adulți și adolescenți (cu vârsta $\geq 12$ ani)*

##### *Adulți și adolescenți (cu vârsta $\geq 12$ ani) imunocompetenți*

Doza de Valaciclovir Arena este de 500 mg, o dată pe zi. La unii pacienți cu recidive foarte frecvente ( $\geq 10$  pe an în absența tratamentului) pot fi obținute beneficii suplimentare prin administrarea dozei zilnice de 500 mg, divizată în două prize (250 mg de 2 ori pe zi). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Tratamentul trebuie reevaluat după 6 până la 12 luni de administrare.

##### *Adulți imunocompromiși*

Doza de Valaciclovir Arena este de 500 mg, de două ori pe zi. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Tratamentul trebuie reevaluat după 6 până la 12 luni de administrare.

#### *Profilaxia infecției și a bolii induse de virusul citomegalic (VCM) la adulți și adolescenți (cu vârsta $\geq 12$ ani)*

Doza de Valaciclovir Arena este de 2000 mg, de patru ori pe zi; tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil după transplant. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

De regulă, durata tratamentului este de 90 zile, dar poate fi necesară extinderea acestei perioade la pacienții cu risc mare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Copii

Eficacitatea Valaciclovir Arena la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost evaluată.

##### Vârstnici

La pacienții vârstnici trebuie avută în vedere posibilitatea insuficienței renale și doza trebuie ajustată în consecință (vezi mai jos Insuficiență renală). Trebuie menținută o hidratare corespunzătoare.

### Insuficiență renală

Se recomandă prudență în cazul administrării Valaciclovir Arena la pacienți cu insuficiență renală. Trebuie menținută o hidratare adecvată. Doza de Valaciclovir Arena trebuie redusă la pacienți cu insuficiență renală, după cum este indicat mai jos în Tabelul 1.

La pacienții care efectuează ședințe intermitente de hemodializă, doza de Valaciclovir Arena trebuie administrată după efectuarea hemodializei. Clearance-ul creatininei trebuie monitorizat frecvent, în special în perioadele în care funcția renală se modifică rapid, de exemplu imediat după transplant sau grefă. Doza de Valaciclovir Arena trebuie ajustată în consecință.

### Insuficiență hepatică

Studiile efectuate cu o doză unică de valaciclovir de 1000 mg la pacienți adulți au indicat faptul că nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu ciroză hepatică ușoară sau moderată (cu menținerea funcției de sinteză hepatică). Datele farmacocinetice la pacienții adulți cu ciroză avansată (afectare a funcției de sinteză hepatică și dovezi de șunturi porto-sistemice) nu indică necesitatea unei ajustări a dozei; cu toate acestea, experiența clinică este limitată. Pentru administrarea de doze mai mari (4000 mg sau mai mult pe zi), vezi pct. 4.4.

Tabelul 1: AJUSTAREA DOZEI ÎN INSUFICIENȚĂ RENALĂ

Indicație terapeutică	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza de valaciclovir <sup>a</sup>
Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ)		
<i>Tratamentul herpesului zoster (zona zoster) la adulți imunocompetenți și imunocompromiși</i>	≥50 30 până la 49 10 până la 29 < 10	1000 mg de 3 ori pe zi 1000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg o dată pe zi 500 mg o dată pe zi
Infecții cu virus herpes simplex (VHS)		
<i>Tratamentul infecțiilor cu VHS</i>		
- adulți și adolescenți imunocompetenți	≥30 <30	500 mg de 2 ori pe zi 500 mg o dată pe zi
- adulți imunocompromiși	≥30 <30	1000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg o dată pe zi
<i>Tratamentul herpesului labial (cu ulcerații) la adulți și adolescenți imunocompetenți (schemă terapeutică alternativă cu durata de o zi)</i>	≥50 30 până la 49 10 până la 29 <10	2000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg de 2 ori pe zi 500 mg de 2 ori pe zi 500 mg doză unică
<i>Supresia infecției cu VHS</i>		
- adulți și adolescenți imunocompetenți	≥30 <30	500 mg o dată pe zi <sup>b</sup> 250 mg o dată pe zi
- adulți imunocompromiși	≥30 <30	500 mg de 2 ori pe zi 500 mg o dată pe zi
Infecții cu virusul citomegalic (VCM)		

<i>Profilaxia infecției cu VCM în transplantul de organe solide la adulți și adolescenți</i>	≥75	2000 mg de 4 ori pe zi
	50 până la <75	1500 mg de 4 ori pe zi
	25 până la <50	1500 mg de 3 ori pe zi
	10 până la <25	1500 mg de 2 ori pe zi
	<10 sau care efectuează ședințe de dializă	1500 mg o dată pe zi

<sup>a</sup> Pentru pacienți care efectuează ședințe de dializă intermitent, în zilele de dializă, doza trebuie administrată după finalizarea dializei.

<sup>b</sup> Pentru supresia VHS la subiecți imunocompetenți cu antecedente de ≥10 recidive/an, rezultate mai bune pot fi obținute cu administrarea dozei de 250 mg de 2 ori pe zi.

Pentru dozele de 250 mg valaciclovir trebuie utilizate forme farmaceutice cu această concentrație.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la valaciclovir, aciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Starea de hidratare

Sunt necesare precauții pentru asigurarea unui aport corespunzător de lichide la pacienții cu risc de deshidratare, în special la vârstnici.

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și la vârstnici

Aciclovirul este eliminat prin clearance renal, motiv pentru care doza de valaciclovir trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Pacienții vârstnici pot avea o funcție renală redusă, motiv pentru care la acest grup de pacienți trebuie avută în vedere necesitatea reducerii dozei. Atât pacienții vârstnici, cât și cei cu insuficiență renală au un risc crescut de dezvoltare a reacțiilor adverse neurologice și trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea acestor reacții adverse. În cazurile raportate, aceste reacții au fost, în general, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Utilizarea dozelor mai mari de valaciclovir în insuficiența hepatică și transplantul hepatic

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea dozelor mai mari de valaciclovir (4000 mg sau mai mult pe zi) la pacienții cu afecțiuni hepatice. La pacienții cu transplant hepatic nu au fost efectuate studii specifice cu valaciclovir, prin urmare se recomandă prudență în cazul administrării de doze zilnice mai mari de 4000 mg la acești pacienți.

#### Utilizarea pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster

Răspunsul clinic trebuie monitorizat cu atenție, în special la pacienții imunocompromiși. Trebuie luată în considerare terapia antivirală intravenoasă când răspunsul la terapia orală este considerat insuficient.

Pacienții cu herpes zoster complicat, adică cei cu implicare viscerală, zoster diseminat, neuropatii motorii, encefalopatie și complicații cerebrovasculare trebuie tratați cu medicamente antivirale cu administrare intravenoasă.

Mai mult decât atât, pacienții imunocompromiși cu zoster oftalmic sau cei cu risc foarte ridicat pentru boală diseminată cu implicare a organelor viscerale, trebuie tratați cu medicamente antivirale cu administrare intravenoasă.

### Transmiterea herpesului genital

Pacienții trebuie sfătuiți să evite actul sexual când sunt prezente simptome, chiar dacă a fost inițiat un tratament cu un medicament antiviral. În timpul tratamentului de supresie cu medicamente antivirale, frecvența purtătorilor de virus este semnificativ redusă. Cu toate acestea, riscul transmisiei este încă posibil. Prin urmare, în completarea terapiei cu valaciclovir, este recomandat ca pacienții să folosească măsuri de protecție adecvate.

### Utilizarea în infecții oculare cu VHS

Răspunsul clinic trebuie monitorizat cu atenție la acești pacienți. Trebuie luată în considerare terapia antivirală intravenoasă când răspunsul la terapia orală este considerat insuficient.

### Utilizarea în infecții cu VCM

Datele cu privire la eficacitatea valaciclovirului la pacienți cărora li s-a efectuat un transplant (~200) cu risc crescut de boală provocată de VCM (de exemplu donor VCM- pozitiv/primator VCM – negativ sau utilizarea terapiei de inducție a globulinei antitimocite) indică faptul că valaciclovir trebuie administrat la acești pacienți doar când siguranța impune excluderea utilizării de valganciclovir sau ganciclovir.

Dozele mari de valaciclovir necesare în profilaxia VCM pot duce la evenimente adverse mai frecvente, inclusiv tulburări la nivelul SNC, decât cele observate la administrarea unor doze mai mici, pentru alte indicații (vezi pct. 4.8). Din cauza modificării funcției renale, pacienții trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie ajustate în consecință (vezi pct. 4.2).

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a valaciclovirului cu medicamente nefrotoxice trebuie utilizată cu prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, și impune monitorizarea periodică a funcției renale. Acest lucru se aplică în cazul administrării concomitente cu aminoglicozide, substanțe organo-platinice, substanțe de contrast pe bază de iod, metotrexat, pentamidină, foscarnet, ciclosporină și tacrolimus.

Aciclovirul este eliminat în principal în urină, sub formă nemodificată, prin secreție renală tubular activă. După administrarea a 1000 mg de valaciclovir, cimetidina și probenecidul utilizate concomitent reduc clearance-ul renal al aciclovirului cu aproximativ 25% și cresc ASC pentru aciclovir cu aproximativ 45%, prin inhibarea secreției renale active a aciclovirului. Cimetidina și probenecidul, administrate concomitent cu valaciclovir determină creșterea ASC pentru aciclovir cu aproximativ 65%. Alte medicamente administrate concomitent (incluzând, de exemplu, tenofovir) care intră în competiție cu acest mecanism ce potențează sau inhibă secreția tubulară activă, pot crește concentrațiile plasmatice de aciclovir. În mod similar, administrarea de valaciclovir poate crește concentrațiile plasmatice ale substanței administrate concomitent.

La pacienți expuși la doze mari de aciclovir provenit din valaciclovir (de exemplu, dozele utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster sau pentru profilaxia infecției cu VCM), este necesară prudență în timpul administrării concomitente cu medicamente care inhibă secreția tubulară renală activă.

Au fost identificate creșteri ale ASC plasmatice pentru aciclovir și metabolitul inactiv al

micofenolatului mofetil, un medicament imunosupresor utilizat la pacienții cu transplant, atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. La voluntarii sănătoși, nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatiche maxime în cazul administrării concomitente a valaciclovirului cu micofenolat mofetil. Experiența clinică privind utilizarea concomitentă a acestor medicamente este limitată.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele limitate privind utilizarea valaciclovirului și datele moderate cantitativ privind utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii sunt disponibile din registrele de evidență a sarcinii [care au fost completate cu rezultatele provenite de la gravidele expuse la valaciclovir sau la aciclovir (metabolitul activ al valaciclovirului) administrat pe cale orală sau intravenoasă]; 111 și 1246 de rezultate (respectiv 29 și 756 de rezultate în timpul primului trimestru de sarcină) precum și experiența după punerea pe piață nu au indicat malformații sau toxicitate fetoneonatală. Studiile la animale au arătat că valaciclovirul nu induce toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Valaciclovirul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă posibilele beneficii ale tratamentului depășesc riscul potențial.

##### Alăptarea

Aciclovir, principalul metabolit al valaciclovirului, este excretat în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de valaciclovir, nu sunt așteptate efecte nocive la nou-născuții/sugarii alăptați la sân, din moment ce doza ingerată de copil este mai mică de 2% din doza terapeutică de aciclovir administrată intravenos pentru tratamentul herpesului nou-născutului. Valaciclovir trebuie utilizat cu precauție în timpul alăptării și numai când este indicat clinic.

##### Fertilitatea

Valaciclovirul administrat pe cale orală șobolanilor, nu afectează fertilitatea acestora. În cazul administrării parenterale de doze mari de aciclovir au fost observate la șobolani și câini atrofie testiculară și aspermatogeneză. La om nu au fost efectuate studii privind efectul valaciclovirului asupra fertilității, dar la 20 de pacienți, după 6 luni de tratament zilnic cu doze de 400 mg sau 1000 mg aciclovir, nu au fost raportate modificări asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la Valaciclovir Arena trebuie avute în vedere când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Mai mult, din farmacologia substanței active nu poate fi anticipat un efect nociv asupra unor astfel de activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

La pacienți tratați cu Valaciclovir Arena pentru cel puțin o indicație, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și greața. Reacțiile adverse mult mai grave, cum sunt purpura trombotică trombocitopenică/sindromul uremic hemolitic, insuficiența renală acută și tulburările neurologice sunt prezentate amănunțit în alte secțiuni ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$

Frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare:  $< 1/10000$ .

Datele obținute din studiile clinice au fost utilizate pentru desemnarea unor grupe de frecvență pentru reacțiile adverse dacă, în cursul studiilor au existat dovezi ale unei relaționări cu administrarea de valaciclovir.

Pentru reacțiile adverse identificate din experiența după punerea pe piață, dar care nu au fost observate în studiile clinice, a fost utilizată valoarea cea mai conservatoare din punct de vedere estimativ („regula celor trei”) pentru a stabili categoria de frecvență a reacțiilor adverse.

Pentru reacțiile adverse identificate ca fiind asociate utilizării valaciclovirului provenite din experiența după punerea pe piață și observate în studiile clinice, a fost utilizată incidența din cursul studiilor, pentru a se atribui categoria de frecvență a reacțiilor adverse. Datele clinice de siguranță se bazează pe informațiile provenite de la 5855 de subiecți expuși la valaciclovir în studiile clinice care acoperă indicații multiple (tratamentul herpesului zoster, tratamentul/supresia herpesului genital și tratamentul herpesului simplex).

- Date din studiile clinice

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață

- Date obținute după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: leucopenie, trombocitopenie

Leucopenia este raportată în special la pacienții imunocompromiși.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: anafilaxie

Tulburări psihice și ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli

Mai puțin frecvente: confuzie, halucinații, reducere a stării de conștiență, tremor, agitație

Rare: ataxie, dizartrie, convulsii, encefalopatie, comă, simptome psihotice, delir.

Tulburările neurologice, uneori severe, pot fi legate de encefalopatie și includ confuzie, agitație, convulsii, halucinații, comă. Aceste evenimente sunt, în general, reversibile și sunt de regulă observate la pacienții cu insuficiență renală sau cu alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4). La pacienții cu transplant de organe tratați cu doze mari de Valaciclovir Arena (8000 mg zilnic)



pentru profilaxia VCM, reacțiile neurologice au apărut mai frecvent, comparativ cu utilizarea unor doze mai mici pentru alte indicații.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: vărsături, diaree

Mai puțin frecvente: disconfort abdominal

#### Tulburări hepato-biliare

Mai puțin frecvente: creșteri reversibile ale valorilor testelor funcției hepatice (de exemplu, bilirubina, enzimele hepatice)

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii, inclusiv fotosensibilitate, prurit

Mai puțin frecvente: urticarie

Rare: angioedem

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: durere la nivelul rinichilor, hematurie (de multe ori asociată cu alte afecțiuni renale).

Rare: disfuncție renală, insuficiență renală acută (în special la pacienți vârstnici sau pacienți cu insuficiență renală cărora li se administrează doze mai mari decât dozele recomandate).

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiența renală.

De asemenea, au fost raportate depuneri renale intratubulare de cristale de aciclovir. În timpul tratamentului trebuie asigurat un consum adecvat de lichide (vezi pct. 4.4).

#### Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie (uneori asociate) la pacienți adulți cu imunodepresie severă, în special la cei cu SIDA, tratați cu doze mari de valaciclovir (8000 mg zilnic) pentru perioade prelungite de timp în studiile clinice.

Aceste probleme au fost observate, de asemenea, la pacienții netratați cu valaciclovir, cu aceleași afecțiuni preexistente sau concomitente.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome și semne

La pacienții care au utilizat doze de valaciclovir mai mari decât cele recomandate au fost observate insuficiență renală acută și simptome neurologice, care au inclus confuzie, halucinații, agitație, reducere a stării de conștiență și comă. De asemenea, pot să apară greață și vărsături. Este necesară prudență pentru evitarea utilizării inadecvate a unor doze mai mari decât cele recomandate. Multe din cazurile raportate au implicat pacienți cu disfuncție renală și pacienți vârstnici care au utilizat în mod repetat doze mai mari decât cele recomandate, fără reducerea adecvată a dozei.

### Tratament

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate. Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovirului din sânge, putând fi așadar avută în vedere ca opțiune terapeutică în cazul unui supradozaj simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AB11.

### Mecanism de acțiune

Valaciclovirul, un antiviral, este esterul L-valină al aciclovirului. Aciclovirul este un analog al nucleozidului purinic (guanină).

La om, valaciclovirul este rapid și aproape complet metabolizat în aciclovir și valină, probabil prin intermediul unei enzime, denumită valaciclovir hidrolază.

Aciclovirul este un inhibitor specific al virusurilor herpetice, cu activitate *in vitro* împotriva virusurilor herpes simplex (VHS) de tip 1 și tip 2, virusului varicelo-zosterian (VVZ), virusului cytomegalic (VCM), virusului Epstein-Barr (VEB) și virusului herpetic uman tip 6 (VHU-6). După fosforilarea la forma activă trifosfat, aciclovirul inhibă sinteza ADN-ului virusului herpetic.

Primul stadiu al fosforilării necesită prezența unei enzime virale specifice. În cazul VHS, VVZ și VEB, această enzimă este timidinkinaza (TK) virală, care este prezentă numai în celulele infectate de către virus. În cazul VCM, selectivitatea este menținută cel puțin parțial prin fosforilare, aceasta fiind mediată de către produsul genei fosfotransferazei, UL97. Această necesitate a activării aciclovirului printr-o enzimă virală specifică explică în mare parte selectivitatea acestuia.

Procesul de fosforilare este completat (conversia de la mono- la trifosfat) de către kinazele celulare.

Aciclovirul trifosfat inhibă competitiv ADN-polimeraza virală și încorporarea acestui analog nucleozidic determină terminarea obligatorie a lanțului, oprind sinteza ADN-ului viral și blocând astfel replicarea virală.

### Efecte farmacodinamice

Rezistența la aciclovir este determinată, în mod tipic, unui fenotip cu deficit de timidinkinază, care duce la apariția unui virus defectiv în gazda naturală. Sensibilitatea redusă la aciclovir a fost descrisă ca un rezultat al unor modificări subtile fie ale timidinkinazei, fie ale ADN-polimerazei virale. Virulența acestor sușe este asemănătoare cu cea a virusului de tip sălbatic.

Monitorizarea izolatelor clinice de VHS și VZV provenite de la pacienții cărora li s-a administrat terapie sau profilaxie cu aciclovir a evidențiat faptul că virusul cu sensibilitate redusă la aciclovir este extrem de rar la gazda imunocompetentă și se găsește rar la persoanele cu imunodeficiențe severe, de exemplu persoane cu transplant de organ sau de măduvă osoasă, pacienți cărora li se administrează chimioterapie pentru boli maligne și persoane infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

### **Studii clinice**

#### Infecție cu virusul varicelo-zosterian

Valaciclovir Arena accelerează rezoluția durerii: reduce durata și proporția pacienților care prezintă dureri asociate zosterului, incluzând nevralgie acută și, la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani, nevralgie postherpetică. Valaciclovir Arena reduce riscul de apariție a complicațiilor oftalmice în cazul zosterului oftalmic.

În general, terapia intravenoasă este considerată ca fiind standard pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster la pacienții imunocompromiși; cu toate acestea, datele limitate despre valaciclovir indică beneficiu clinic când este utilizat pentru tratamentul infecției cu VZV (herpes zoster) la anumiți pacienți imunocompromiși, inclusiv cei cu neoplasme de organe solide, infectați cu HIV, cu boli autoimune, limfom, leucemie și transplant de celule stem.

#### Infecție cu virusul herpes simplex

Pentru tratamentul infecțiilor oculare cu VHS, valaciclovirul trebuie administrat în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare.

Au fost efectuate studii cu valaciclovir pentru tratamentul și supresia herpesului genital, la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHS și cu o valoare medie a CD4 de >100 celule/mm<sup>3</sup>. Pentru supresia recidivelor simptomatice, administrarea de valaciclovir 500 mg de două ori pe zi a fost superioară administrării de 1000 mg o dată pe zi. Pentru tratamentul recidivelor, administrarea de valaciclovir 1000 mg de două ori pe zi a fost comparabilă cu administrarea orală de aciclovir 200 mg de cinci ori pe zi pe durata episoadelor cu simptomatologie herpetică. Valaciclovirul nu a fost studiat la pacienții cu deficiență imunitară severă.

Eficacitatea valaciclovirului pentru tratamentul altor infecții cutanate cu VHS a fost documentată. Valaciclovirul și-a demonstrat eficacitatea în tratamentul herpesului labial (herpes simplex), mucozitelor induse de chimioterapie sau radioterapie, reactivării VHS după reconstrucție facială și infecțiilor cu *herpes gladiatorum*. Pe baza experienței anterioare cu privire la administrarea de aciclovir, aparent valaciclovirul este la fel de eficient ca și aciclovirul în tratamentul eritemului polimorf, eczemei herpetice și panarițului herpetic.

S-a dovedit că valaciclovirul reduce riscul de transmitere a herpesului genital la adulți imunocompetenți, când este administrat ca terapie supresoare și asociat cu măsuri de protecție sexuală mai sigure. Un studiu placebo, controlat, dublu-orb a fost realizat la 1484 de cupluri adulte, imunocompetente, heterosexuale, discordante la infecția cu VHS-2. Rezultatele au arătat o

reducere semnificativă a riscului de transmitere: 75% (achiziție simptomatică VHS-2), 50% (seroconversie VHS-2) și 48% (achiziție totală VHS-2) pentru valaciclovir, comparativ cu placebo. La subiecții incluși într-un sub-studiu cu purtători de virus, valaciclovirul a redus semnificativ difuziunea virală cu 73%, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare cu privire la reducerea transmiterii).

#### Infecție cu virusul citomegalic (vezi pct. 4.4)

Profilaxia VCM cu valaciclovir la pacienți cu transplant de organe solide (rinichi, inimă) reduce apariția rejecției acute de grefă, infecțiilor oportuniste și a altor infecții cu virus herpes (VHS, VVZ).

Nu există niciun studiu în care se compară direct valaciclovirul cu valganciclovirul pentru a defini abordarea terapeutică optimă la pacienți cu transplant de organe solide.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Valaciclovirul este un promedicament al aciclovirului. Biodisponibilitatea aciclovirului provenit din valaciclovir este de aproximativ 3,3 până la 5,5 ori mai mare decât cea observată de-a lungul istoriei pentru aciclovir administrat pe cale orală. După administrarea orală, valaciclovirul este bine absorbit și este convertit rapid și aproape complet la aciclovir și valină. Această conversie este mediată probabil prin intermediul unei enzime izolate din ficatul uman, denumită valaciclovir hidrolază.

Biodisponibilitatea aciclovirului rezultat dintr-o doză de 1000 mg de valaciclovir este de 54% și nu este redusă de către alimente. Farmacocinetica valaciclovirului nu este proporțională cu doza. Viteza și gradul de absorbție scad cu creșterea dozei, rezultând o scădere proporțională a creșterii a C<sub>max</sub> peste intervalul de doze terapeutice și o reducere a biodisponibilității la doze mai mari de 500 mg. Estimarea parametrilor farmacocinetici (FC) ai aciclovirului după administrarea de doze unice de 250 până la 2000 mg valaciclovir la subiecți sănătoși cu funcție renală normală este prezentată mai jos.

Parametru FC al aciclovirului	250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=15)	
C <sub>max</sub>	micrograme/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T <sub>max</sub>	ore (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)
ASC	h.micrograme/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C<sub>max</sub> = concentrație plasmatică maximă;

T<sub>max</sub> = timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime;

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

Valorile pentru C<sub>max</sub> și ASC reprezintă media ± deviația standard. Valorile pentru T<sub>max</sub> reprezintă mediana și limitele.

Concentrațiile plasmatice maxime ale valaciclovirului sunt de numai aproximativ 4% din concentrațiile plasmatice maxime ale aciclovirului, se ating după o durată medie de 30 până la 100 de minute de la administrarea dozei și ajung la sau sub limita de cuantificare după 3 ore de la administrarea dozei. Profilele farmacocinetice ale valaciclovirului și aciclovirului sunt similare după administrarea de doze unice și doze repetate. Herpes zoster, herpes simplex și infecția cu HIV nu modifică semnificativ farmacocinetica valaciclovirului și aciclovirului după administrarea

orală de valaciclovir, comparativ cu adulții sănătoși. La pacienții cu transplant cărora li se administrează o doză de 2000 mg valaciclovir de 4 ori pe zi, concentrațiile plasmatice maxime ale aciclovirului sunt similare sau mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși tratați cu aceeași doză. ASC zilnice estimate sunt considerabil mai mari.

#### Distribuție

Valaciclovirul se leagă în proporție foarte mică de proteinele plasmatice (15%). Distribuția în LCR, determinată de raportul plasmă/LCR al ASC, este independentă de funcția renală și a fost de aproximativ 25% pentru aciclovir și metabolitul 8-OH-ACV și de aproximativ 2,5% pentru metabolitul carboximetoxi metilguanină (CMMG).

#### Metabolizare

După administrarea orală, valaciclovirul este convertit la aciclovir și *L*-valină la nivelul primului pasaj intestinal și/sau prin metabolizare hepatică. Aciclovirul este convertit în mică măsură la metaboliți, 9-(carboximetoxi) metilguanină (CMMG) de către alcool și aldehyd-dehidrogenază și în 8-hidroxiaciclovir (8-OH-ACV) de către aldehyd-oxidază. Aproximativ 88% din expunerea totală plasmatică combinată este atribuită aciclovirului, 11% CMMG-ului și 1% 8-OH-ACV-ului. Nici valaciclovirul, nici aciclovirul nu sunt metabolizați de către enzimele citocromului P450.

#### Eliminare

Valaciclovirul este eliminat în urină, în principal, ca aciclovir (mai mult de 80% din doza recuperată) și ca metabolitul cunoscut al aciclovirului CMMG (aproximativ 14% din doza recuperată). Metabolitul 8-OH-ACV este detectat doar în cantități mici în urină (<2% din doza recuperată). Mai puțin de 1% din doza de valaciclovir administrată este prezentă în urină sub formă nemodificată. La pacienți cu funcție renală normală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al aciclovirului după administrarea de doze unice și repetate de valaciclovir este de aproximativ 3 ore.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### Insuficiență renală

Eliminarea aciclovirului este corelată cu funcția renală și expunerea la aciclovir va crește cu gravitatea disfuncției renale. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al aciclovirului după administrarea de valaciclovir este de aproximativ 14 ore, comparativ cu 3 ore pentru subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). Expunerea la aciclovir și la metaboliții săi CMMG și 8-OH-ACV în plasmă și în lichidul cefalorahidian (LCR) a fost evaluată la starea de echilibru după administrarea de doze repetate de valaciclovir la 6 subiecți cu funcție renală normală (cu o valoare medie a clearance-ului creatininei de 111 ml/min, cu un interval de 91-144 ml/min) cărora li s-a administrat o doză de 2000 mg la interval de 6 ore și la 3 subiecți cu insuficiență renală severă (cu o valoare medie a  $Cl_{cr}$  de 26 ml/min, cu un interval de 17-31 ml/min) cărora li s-a administrat o doză de 1500 mg la interval de 12 ore. În plasmă, ca și în LCR, concentrațiile de aciclovir, CMMG și 8-OH-ACV au fost în medie de 2, 4, respectiv 5-6 ori mai mari, în insuficiența renală severă, comparativ cu funcția renală normală.

#### Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice indică faptul că insuficiența hepatică, scade rata de conversie a valaciclovirului în aciclovir dar nu și gradul de conversie. Timpul de înjumătățire plasmatică al aciclovirului nu este modificat.

### Femei gravide

Un studiu al farmacocineticii valaciclovirului și aciclovirului efectuat în timpul sarcinii avansate (ultimul trimestru de sarcină), indică faptul că sarcina nu influențează farmacocinetica valaciclovirului.

### Excreția în laptele matern

După administrarea orală a unei doze de 500 mg de valaciclovir, concentrațiile maxime ale aciclovirului în laptele matern (C<sub>max</sub>) au variat de la 0,5 la 2,3 din valorile corespunzătoare ale concentrațiilor plasmatică maternă de aciclovir. Concentrația medie a aciclovirului în laptele matern a fost 2,24 micrograme/ml (9,95 micromoli/l). În cazul administrării de 2 ori pe zi a unei doze de valaciclovir de 500 mg la femeia care alăptează sugarul va fi expus la o doză zilnică orală de aciclovir de aproximativ 0,61 mg/kg și zi. Timpul de înjumătățire prin eliminare al aciclovirului din laptele matern a fost similar cu timpul de înjumătățire plasmatică. Valaciclovirul sub formă nemetabolizată nu a fost detectat în plasmă, laptele mamei sau în urina sugarului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Valaciclovirul administrat pe cale orală nu a influențat fertilitatea masculilor sau femelelor de șobolan.

Valaciclovirul nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri. Valaciclovirul este aproape complet metabolizat la aciclovir. Administrarea subcutanată de aciclovir în teste acceptate la nivel internațional nu a produs efecte teratogene la șobolani sau iepuri. În studii suplimentare efectuate la șobolani, au fost observate anomalii fetale și toxicitate maternă la doze subcutanate care au indus concentrații plasmatică de aciclovir de 100 micrograme/ml (de 10 ori mai mari decât administrarea unei doze unice de valaciclovir de 2000 mg la oamenii cu funcție renală normală).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

Hidrogen fosfat de calciu dihidrat

Amidon glicolat de sodiu tip A

Hidroxipropilceluloză

Talc

Stearat de magneziu

Film

Opadry II White OY-LS-28908\*

\* Opadry II White OY-LS-28908 conține (% (m/m)): hipromeloză 15cP (E464) 15,00%, hipromeloză 3 cP (E464) 12,5%, hipromeloză 50 cP (E464) 12,5%, lactoză monohidrat 20,00%, dioxid de titan (E171) 25,00%, macrogol/PEG 4000 15,00%.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 blister din PVC/PE/PVDC alb opac /Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu 10 blistere din PVC/PE/PVDC alb opac /Al a câte 10 comprimate filmate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.,  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022  
România

## **8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12163/2019/01

12163/2019/02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019