

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valaciclovir Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 556,275 mg valaciclovirhydrochloride equivalent aan 500 mg valaciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige filmomhulde tabletten, met de inscriptie “500” aan de ene kant en zonder merktekens aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties met het varicella-zostervirus (VZV) - herpes zoster

Valaciclovir Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster (gordelroos) en zona ophthalmica bij immunocompetente volwassenen (zie rubriek 4.4).

Valaciclovir Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster bij volwassen patiënten met een licht of matig onderdrukt immuunsysteem (zie rubriek 4.4).

Infecties met het herpes simplexvirus (HSV)

Valaciclovir Sandoz is geïndiceerd

- voor de behandeling en de onderdrukking van HSV-infecties van de huid en de slijmvliezen met inbegrip van
 - behandeling van een eerste episode van genitale herpes bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
 - behandeling van een recidief van genitale herpes bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
 - onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
- voor de behandeling en onderdrukking van recidiverende HSV-infecties van de ogen bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen (zie rubriek 4.4)

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij met HSV geïnfecteerde patiënten die immunogecompromitteerd zijn door andere oorzaken dan een hiv-infectie (zie rubriek 5.1).

Cytomegalievirusinfecties (CMV)

Valaciclovir Sandoz is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte na transplantatie van een vast orgaan bij volwassenen en adolescenten (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Infecties met het varicella-zostervirus (VZV)- herpes zoster en zona ophtalmica

De patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling zo snel mogelijk na een diagnose van herpes zoster te starten. Er zijn geen gegevens over een behandeling die werd gestart meer dan 72 uur na het begin van de huiduitslag ten gevolge van herpes zoster.

Immunocompetente volwassenen

De dosering bij immunocompetente patiënten is 1.000 mg driemaal per dag gedurende zeven dagen (3.000 mg totale dagdosering). Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie).

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering bij immunogecompromitteerde patiënten is 1.000 mg driemaal per dag gedurende minstens zeven dagen (3.000 mg totale dagdosering) en gedurende 2 dagen na korstvorming van de letsels. Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie).

Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt een antivirale behandeling aanbevolen voor patiënten die zich melden binnen één week na de vorming van vesikels of om het even wanneer voor volledige korstvorming van de letsels.

Behandeling van infecties met het herpes simplexvirus (HSV) bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering is 500 mg Valaciclovir Sandoz, tweemaal per dag in te nemen (totale dagdosering van 1.000 mg). Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie).

Bij recidiverende episoden moet de behandeling drie tot vijf dagen duren. Bij een eerste episode, die ernstiger kan zijn, kan het nodig zijn de behandeling te verlengen tot tien dagen. De behandeling moet zo snel mogelijk worden gestart. Bij recidiverende episoden van herpes simplex gebeurt dat idealiter tijdens de prodromale periode of meteen na het verschijnen van de eerste tekenen of symptomen. Valaciclovir Sandoz kan de ontwikkeling van letsels voorkomen als het wordt ingenomen bij de eerste tekenen en symptomen van recidiverende HSV-infectie.

Herpes labialis

Bij herpes labialis (koortsblaasjes) is valaciclovir 2.000 mg tweemaal per dag gedurende één dag een doeltreffende behandeling bij volwassenen en adolescenten. De tweede dosis moet

ongeveer 12 uur (en niet eerder dan 6 uur) na de eerste dosis worden ingenomen. Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie). Bij gebruik van deze dosering mag de behandeling niet langer duren dan één dag omdat een langere behandeling geen betere klinische effecten blijkt te hebben. De behandeling moet worden gestart bij het eerste symptoom van koortsblaasjes (bv. tintelingen, jeuk of brandend gevoel).

Immunogecompromitteerde volwassenen

Voor de behandeling van HSV bij immunogecompromitteerde volwassenen is de dosering 1.000 mg tweemaal per dag gedurende minstens 5 dagen na evaluatie van de ernst van de klinische toestand en de immunologische toestand van de patiënt. Bij een eerste episode, die ernstiger kan zijn, kan het nodig zijn de behandeling te verlengen tot tien dagen. De behandeling moet zo snel mogelijk worden gestart. Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie). Voor een maximaal klinisch effect moet de behandeling binnen 48 uur worden gestart. Een strikte monitoring van de evolutie van de letsels wordt aanbevolen.

Suppressie van recidiverende infectie met het herpes simplexvirus (HSV) bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering is 500 mg Valaciclovir Sandoz eenmaal per dag. Sommige patiënten met zeer frequente recidieven (≥ 10 /jaar zonder behandelbaar) kunnen extra baat vinden bij een dagdosering van 500 mg verdeeld over verdeelde giften (250 mg tweemaal per dag). Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering is 500 mg Valaciclovir Sandoz tweemaal per dag. Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

Profylaxe van cytomegalievirus (CMV)-infectie en -ziekte bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering van Valaciclovir Sandoz is 2.000 mg viermaal per dag, te starten zo snel mogelijk na de transplantatie. Deze dosering moet worden verlaagd volgens de creatinineklaring (zie verder nierinsufficiëntie).

Gewoonlijk duurt de behandeling 90 dagen, maar bij hoogrisicopatiënten kan het nodig zijn de behandeling te verlengen.

Speciale populaties

Kinderen

De doeltreffendheid van Valaciclovir Sandoz werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Ouderen

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie verder nierinsufficiëntie). Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Valaciclovir Sandoz bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie. De dosering van Valaciclovir Sandoz moet worden verlaagd bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals getoond in tabel 1 hieronder.

Bij patiënten die worden behandeld met intermitterende hemodialyse, moet de dosis van Valaciclovir Sandoz worden toegediend na de hemodialyse. De creatinineklaring moet vaak worden gecontroleerd, vooral tijdens perioden waarin de nierfunctie snel verandert, bv. onmiddellijk na niertransplantatie of inplanting. De dosering van Valaciclovir Sandoz moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Leverinsufficiëntie

In studies met een dosis van 1.000 mg valaciclovir bij volwassen patiënten werd aangetoond dat de dosering niet hoeft te worden gewijzigd bij patiënten met een lichte of matige cirrose (synthesefunctie van de lever blijft gehandhaafd). Farmacokinetische gegevens bij volwassen patiënten met een gevorderde cirrose (verminderde synthesefunctie van de lever en tekenen van portosystemische shunt) geven niet aan dat de dosering moet worden aangepast; de klinische ervaring is echter beperkt. Voor hogere doseringen (4.000 mg of meer per dag) zie rubriek 4.4.

Tabel 1: AANPASSING VAN DE DOSERING BIJ NIERINSUFFICIËNTIE

Therapeutische indicatie	Creatinineklaring (ml/min)	Dosering van valaciclovir ^a
Infecties met het varicella-zostervirus (VZV)		
<i>Behandeling van herpes zoster (gordelroos) bij immunocompetente en immunogecompromitteerde volwassenen</i>	≥ 50 30 tot 49 10 tot 29 < 10	1.000 mg driemaal per dag 1.000 mg tweemaal per dag 1.000 mg eenmaal per dag 500 mg eenmaal per dag
Infecties met herpes simplexvirus (HSV)		
<i>Behandeling van HSV-infecties</i>		
- immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥ 30 < 30	500 mg tweemaal per dag 500 mg eenmaal per dag
- immunogecompromitteerde volwassenen	≥ 30 < 30	1.000 mg tweemaal per dag 1.000 mg eenmaal per dag
<i>Behandeling van herpes labialis (koortsblaasjes) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten (alternatief 1-dagsschema)</i>	≥ 50 30 tot 49 10 tot 29 < 10	2.000 mg tweemaal gedurende één dag 1.000 mg tweemaal gedurende één dag 500 mg tweemaal gedurende één dag 500 mg één enkele dosis

<i>Onderdrukking van HSV-infecties</i>		
- immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥ 30 < 30	500 mg eenmaal per dag ^b 250 mg eenmaal per dag
- immunogecompromitteerde volwassenen	≥ 30 < 30	500 mg tweemaal per dag 500 mg eenmaal per dag
Infecties met het cytomegalievirus (CMV)		
<i>CMV-profylaxe na transplantatie van een vast orgaan bij volwassenen en adolescenten</i>	≥ 75 50 tot < 75 25 tot < 50 10 tot < 25 < 10 of dialyse	2.000 mg viermaal per dag 1.500 mg viermaal per dag 1.500 mg driemaal per dag 1.500 mg tweemaal per dag 1.500 mg eenmaal per dag

^a Bij patiënten in intermitterende hemodialyse moet de dosis op de dialysedagen worden gegeven na de dialyse.

^b Voor HSV-suppressie bij immunocompetente patiënten met een geschiedenis van ≥ 10 recidieven/jaar kunnen betere resultaten worden behaald met 250 mg tweemaal per dag.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor valaciclovir of aciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydratatie

Er moet worden gezorgd voor een adequate vochtinname bij patiënten die een risico lopen op uitdroging, vooral ouderen.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten

Aciclovir wordt door renale klaring geëlimineerd, daarom moet de dosering van valaciclovir worden verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Oudere patiënten vertonen gemakkelijk een verminderde nierfunctie en daarom moet worden overwogen om de dosering in die groep van patiënten te verlagen. Zowel oudere patiënten als patiënten met nierinsufficiëntie lopen een hoger risico op ontwikkeling van neurologische bijwerkingen en moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op dergelijke effecten. In de gemelde gevallen waren deze reacties doorgaans reversibel bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Gebruik van hogere doses valaciclovir bij leverinsufficiëntie en levertransplantatie

Er zijn geen gegevens over het gebruik van hogere doseringen van valaciclovir (4.000 mg per dag of meer) bij patiënten met leverlijden. Er werden geen specifieke studies met valaciclovir uitgevoerd na levertransplantatie en daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening aan deze patiënten van een dagdosering hoger dan 4.000 mg.

Gebruik bij de behandeling van zoster

De klinische respons moet zorgvuldig gecontroleerd worden, vooral bij immunogecompromitteerde patiënten. Als de respons op orale behandeling onvoldoende wordt geacht, moet een intraveneuze antivirale behandeling worden overwogen.

Patiënten met een gecompliceerde herpes zoster, d.w.z. patiënten met viscerale aantasting, gedissemineerde zoster, motorische neuropathie, encefalitis en cerebrovasculaire complicaties moeten worden behandeld met een intraveneuze antivirale behandeling.

Immunogecompromitteerde patiënten met een zona ophtalmica en patiënten met een hoog risico op uitzaaing van de ziekte en aantasting van de viscerale organen moeten worden behandeld met een intraveneuze antivirale therapie.

Overdracht van genitale herpes

De patiënten moeten de raad krijgen om geslachtsgemeenschap te vermijden als er symptomen zijn, ook als er een behandeling met een antiviraal middel werd gestart. Tijdens een suppressieve behandeling met antivirale middelen vermindert de frequentie van virale excretie significant. Maar er is nog altijd een risico op transmissie. Naast behandeling met valaciclovir wordt patiënten dan ook aanbevolen om veilig te vrijen.

Gebruik bij HSV-infecties van de ogen

De klinische respons moet bij die patiënten zorgvuldig worden gevolgd. Als de respons op een orale behandeling waarschijnlijk niet voldoende zal zijn, moet een intraveneuze antivirale behandeling worden overwogen.

Gebruik bij CMV-infecties

Gegevens over de doeltreffendheid van valaciclovir bij getransplanteerde patiënten (~200) die een hoog risico liepen op CMV-ziekte (bv. donor CMV-positief/acceptor CMV-negatief of gebruik van een antithymocytenoglobuline als inductietherapie), wijzen erop dat valaciclovir bij die patiënten alleen mag worden gebruikt als valganciclovir of ganciclovir niet kunnen worden gebruikt om veiligheidsredenen.

Een hoge dosering van valaciclovir zoals vereist bij CMV-profylaxe kan meer bijwerkingen veroorzaken waaronder afwijkingen van het CZS, dan bij toediening van lagere doseringen voor andere indicaties (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op veranderingen van de nierfunctie en de dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)

Het DRESS-syndroom kan levensbedreigend of fataal zijn en is gemeld bij behandeling met valaciclovir. Patiënten aan wie het middel wordt voorgeschreven, dienen te worden geïnformeerd over de klachten en symptomen en nauwkeurig op huidreacties te worden gecontroleerd. Bij het optreden van klachten en symptomen die wijzen op het DRESS-syndroom, moet de behandeling met valaciclovir onmiddellijk worden stopgezet en een andere behandeling worden overwogen (al naargelang aangewezen). Als het DRESS-syndroom zich bij gebruik van valaciclovir bij de patiënt ontwikkelt, mag de behandeling met valaciclovir bij deze patiënt niet meer worden hervat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van de combinatie van valaciclovir en nefrotoxische geneesmiddelen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, en de nierfunctie moet dan regelmatig worden gevolgd. Dit geldt voor concomitante toediening van aminoglycosiden, platinaverbindingen, joodhoudende contraststoffen, methotrexaat, pentamidine, foscarnet, ciclosporine en tacrolimus.

Aciclovir wordt vooral in onveranderde vorm in de urine geëlimineerd door actieve secretie door de niertubuli. Na toediening van 1.000 mg valaciclovir verlagen cimetidine en

probenecide de renale klaring van aciclovir en verhogen ze de AUC van aciclovir met respectievelijk ongeveer 25% en 45% door inhibitie van de actieve renale secretie van aciclovir. Bij inname van cimetidine en probenecide samen met valaciclovir steeg de AUC van aciclovir met ongeveer 65%. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen (waaronder tenofovir) die met de actieve tubulaire secretie concurreren of die deze secretie remmen, kan de concentraties van aciclovir via dat mechanisme verhogen. Toediening van valaciclovir kan ook de plasmaconcentraties van de tegelijkertijd toegediende stof verhogen.

Bij patiënten met een hogere blootstelling aan aciclovir door toediening van valaciclovir (bv. in de doseringen die worden gebruikt bij de behandeling van zoster of de profylaxe van CMV) is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de actieve secretie door de niertubuli remmen.

De plasma-AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaat mofetil, een immunosuppressivum dat wordt gebruikt bij patiënten met een transplantaat, stijgt bij gelijktijdige toediening van de geneesmiddelen. Er wordt geen verandering van de piekconcentraties of de AUC waargenomen bij gelijktijdige toediening van valaciclovir en mycofenolaat mofetil bij gezonde vrijwilligers. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van die combinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van valaciclovir en een matige hoeveelheid gegevens over het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap beschikbaar in zwangerschapsregisters (waarin de uitkomst van de zwangerschap is gedocumenteerd bij vrouwen die werden blootgesteld aan valaciclovir of oraal of intraveneus aciclovir (de actieve metaboliet van valaciclovir); respectievelijk 111 en 1.246 uitkomsten (29 en 756 blootgesteld tijdens het eerste trimester van de zwangerschap) en de postmarketingbewaking. Die gegevens wijzen niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken met valaciclovir (zie rubriek 5.3). Valaciclovir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Aciclovir, de belangrijkste metaboliet van valaciclovir, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Maar in therapeutische doseringen van valaciclovir zijn geen effecten op de pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, te verwachten aangezien de dosering die door het kind wordt ingeslikt, lager is dan 2% van de therapeutische dosering van intraveneus aciclovir bij de behandeling van neonatale herpes (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van valaciclovir tijdens de periode van borstvoeding en valaciclovir mag alleen worden gebruikt indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Valaciclovir per os had geen invloed op de vruchtbaarheid bij ratten. Bij parenterale toediening van hoge doses aciclovir werden testikelatrofie en aspermatogenese waargenomen bij ratten en honden. Het effect van valaciclovir op de vruchtbaarheid bij de mens werd niet onderzocht, maar bij 20 patiënten werden na 6 maanden behandeling met 400 tot 1.000 mg aciclovir per dag geen veranderingen van het aantal, de beweeglijkheid en de vorm van de spermatozoa gemeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werd geen onderzoek naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Bij het beoordelen of een patiënt geschikt is om te rijden of machines te bedienen, moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Valaciclovir Sandoz; Een schadelijk effect op dergelijke activiteiten kan voorts niet worden voorspeld op grond van de farmacologie van de werkzame stof.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen die in minstens één indicatie werden gemeld bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met valaciclovir, waren hoofdpijn en nausea. Ernstigere bijwerkingen zoals trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom, acuut nierfalen en neurologische afwijkingen worden uitvoeriger besproken in andere rubrieken van de bijsluiter.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeemorgaanklasse en de frequentie.

De volgende frequentie categorieën worden gebruikt bij de classificatie van bijwerkingen:

ZeervaaK	$\geq 1/10$,
VaaK	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$,
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$,
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$,
Zeervelden	$\leq 1/10.000$

Gegevens van klinische studies werden gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen als er in de studies aanwijzingen waren voor een verband met valaciclovir.

Voor bijwerkingen die werden vastgesteld in de postmarketingbewaking, maar niet in klinische studies, wordt de meest conservatieve waarde van de puntraming (“regel van drie”) gebruikt om de frequentie categorie van de bijwerking te bepalen. Voor bijwerkingen die in de postmarketingbewaking konden worden toegeschreven aan valaciclovir en die ook zijn waargenomen in klinische studies, werd de incidentie in de studies gebruikt om de frequentie categorie van de bijwerking te bepalen. De gegevens over de veiligheid van klinische studies zijn gebaseerd op 5.855 patiënten die in klinische studies met valaciclovir werden behandeld voor verscheidene indicaties (behandeling van herpes zoster, behandeling/onderdrukking van genitale herpes & behandeling van koortsblaasjes).

Gegevens van klinische studies

Zenuwstelselaandoeningen

ZeervaaK: Hoofdpijn

Maag-darmstelselaandoeningen

VaaK: Misselijkheid

Postmarketinggegevens

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie, trombocytopenie

Leukopenie is hoofdzakelijk gemeld bij immunogecompromitteerde patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylaxie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Soms: Verwardheid, hallucinaties, verminderd bewustzijn, tremor, agitatie

Zelden: Ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, coma, psychotische symptomen, delirium.

Neurologische stoornissen, die soms ernstig zijn, kunnen te wijten zijn aan een encefalopathie en omvatten verwardheid, agitatie, convulsies, hallucinaties en coma. Die bijwerkingen zijn doorgaans reversibel en worden gewoonlijk gezien bij patiënten met nierinsufficiëntie of andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die na een orgaantransplantatie hoge doses valaciclovir (8000 mg per dag) kregen voor CMV-profylaxe, zijn vaker neurologische reacties opgetreden dan bij toediening van lagere doseringen voor andere indicaties.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Braken, diarree

Soms: Abdominaal ongemak

Lever- en galaandoeningen

Soms: Reversibele stijging van de leverfunctietests (bv. bilirubine, leverenzymen)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag met inbegrip van fotosensitiviteit, jeuk

Soms: Urticaria

Zelden: Angio-oedeem

Niet bekend: Geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nierpijn, hematurie (vaak samen met andere renale bijwerkingen)

Zelden: Nierinsufficiëntie, acuut nierfalen (vooral bij oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie die hogere dan de aanbevolen doseringen krijgen).

Niet bekend: Tubulo-interstitiële nefritis

Nierpijn kan geassocieerd zijn met nierfalen.

Ook is intratubulaire neerslag van aciclovirkristallen in de nieren gemeld. Tijdens de behandeling moet worden gezorgd voor een adequate vochtinname (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Er zijn gevallen gemeld van nierinsufficiëntie, microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (soms in combinatie) bij ernstig immunogecompromitteerde volwassen patiënten, vooral patiënten met een gevorderde hiv-ziekte, die in klinische studies gedurende lange tijd hoge doses (8000 mg per dag) valaciclovir hadden gekregen. Deze bevindingen werden ook waargenomen bij patiënten die niet werden behandeld met valaciclovir en dezelfde onderliggende of concomitante aandoeningen hadden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Acuut nierfalen en neurologische symptomen waaronder verwardheid, hallucinaties, agitatie, verminderd bewustzijn en coma zijn gemeld bij patiënten die overdoses van valaciclovir hadden gekregen. Ook nausea en braken kunnen optreden. Voorzichtigheid is geboden om een onopzettelijke overdosering te voorkomen. Veel van de gemelde gevallen waren patiënten met nierinsufficiëntie en oudere patiënten die herhaalde overdoses kregen doordat de vereiste verlaging van de dosering niet werd doorgevoerd.

Behandeling

De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse bevordert de verwijdering van aciclovir uit het bloed significant en kan dan ook worden beschouwd als een therapeutische optie in geval van een symptomatische overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antivirale middelen voor systemisch gebruik.

Farmacotherapeutische categorie:

Nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB11.

Werkingsmechanisme

Valaciclovir, een antiviraal middel, is het L-valine-ester van aciclovir. Aciclovir is een purinenucleosideanaloog (guanine).

Valaciclovir wordt bij de mens snel en bijna volledig omgezet in aciclovir en valine, waarschijnlijk door het enzym valaciclovirhydrolase.

Aciclovir is een specifieke remmer van herpesvirussen met een in-vitroactiviteit tegen herpes simplexvirussen (HSV) type 1 en type 2, het varicella-zostervirus (VZV), het cytomegalievirus (CMV), het Epstein-Barrvirus (EBV) en het humane herpesvirus 6 (HHV-6). Aciclovir remt de DNA-synthese van herpesvirussen na fosforylering tot de actieve trifosfaatvorm.

Het eerste stadium van fosforylering vergt de activiteit van een virusspecifiek enzym. In het geval van HSV, VZV en EBV is dat enzym het virale thymidinekinase (TK), dat alleen voorkomt in met virus geïnfecteerde cellen. De selectiviteit blijft gehandhaafd bij CMV, waarbij de fosforylering minstens ten dele wordt gemedieerd door het fosfotransferaseproduct van het gen UL97. Het feit dat aciclovir moet worden geactiveerd door een virusspecifiek enzym verklaart grotendeels zijn selectiviteit.

Het fosforyleringsproces wordt voltooid (omzetting van mono- tot trifosfaat) door cellulaire kinasen. Aciclovirtrifosfaat remt op competitieve wijze het DNA-polymerase van het virus en de inbouw van dit nucleosideanaloog resulteert in een obligate beëindiging van de keten, waardoor de virale DNA-synthese wordt stilgelegd en de virale replicatie wordt geblokkeerd.

Farmacodynamische effecten

Resistentie tegen aciclovir is normaal te wijten aan een thymidinekinasedeficiënt fenotype, dat resulteert in een virus dat benadeeld is in de natuurlijke gastheer. Een verminderde gevoeligheid voor aciclovir werd beschreven als gevolg van subtiele afwijkingen van het virale thymidinekinase of DNA-polymerase. De virulentie van die varianten lijkt op die van het wilde virus.

Monitoring van klinische HSV- en VZV-stammen van patiënten die een behandeling of profylaxe kregen met aciclovir, heeft uitgewezen dat virus met een verminderde gevoeligheid voor aciclovir uitermate zeldzaam is bij een immunocompetente gastheer en zelden wordt teruggevonden bij zwaar immunogecompromitteerde patiënten, bv. acceptoren van een orgaan- of beenmergtransplantaat, patiënten die chemotherapie krijgen voor een maligne ziekte, en mensen die geïnfecteerd zijn met het humane immunodeficiëntievirus (hiv).

Klinische studies

Infectie met het varicella-zostervirus

Valaciclovir Sandoz versnelt het verdwijnen van de pijn: het vermindert de duur van en het percentage patiënten met door zoster veroorzaakte pijn, zijnde acute en, bij patiënten ouder dan 50 jaar, ook postherpetische neuralgie. Valaciclovir Sandoz vermindert het risico op oogcomplicaties bij een zona ophtalmica.

Intraveneuze behandeling wordt doorgaans beschouwd als zijnde de standaard bij de behandeling van zoster bij immunogecompromitteerde patiënten; maar beperkte gegevens wijzen erop dat valaciclovir klinisch doeltreffend is bij de behandeling van VZV-infectie (herpes zoster) bij sommige immunogecompromitteerde patiënten onder wie patiënten met kanker van een vast orgaan, hiv, auto-immuunziekten, lymfoom, leukemie en een stamceltransplantaat.

Infectie met herpes simplexvirus

Valaciclovir voor HSV-infectie van de ogen moet worden gegeven conform de van toepassing zijnde therapeutische richtlijnen.

Er werden studies betreffende de behandeling en suppressie van genitale herpes met valaciclovir uitgevoerd bij patiënten die waren geïnfecteerd met hiv én HSV met een mediaan aantal CD4-cellen > 100 cellen/mm³. Valaciclovir 500 mg tweemaal per dag was beter dan 1.000 mg eenmaal per dag bij de suppressie van symptomatische recidieven. Bij de behandeling van een recidief had valaciclovir 1.000 mg tweemaal per dag eenzelfde effect op de duur van de herpesepisode als aciclovir per os 200 mg vijfmaal per dag. Valaciclovir werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige immunodeficiëntie.

De doeltreffendheid van valaciclovir bij de behandeling van andere HSV-huidinfecties is gedocumenteerd. Valaciclovir is doeltreffend gebleken bij de behandeling van herpes labialis (koortsblaasjes), mucositis door chemotherapie of radiotherapie, heractivering van HSV bij resurfacing van het gezicht en herpes gladiatorum. Gezien de historische ervaring met aciclovir lijkt valaciclovir even doeltreffend te zijn als aciclovir bij de behandeling van erythema multiforme, eczema herpeticum en herpetisch fijt.

Valaciclovir verlaagt het risico op transmissie van genitale herpes bij immunocompetente volwassenen bij inname als suppressieve behandeling en in combinatie met veiligere seksuele praktijken. Er werd een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 1.484 heteroseksuele, immunocompetente volwassen koppels die discordant waren voor HSV-2-infectie. De resultaten waren een significante verlaging van het risico op transmissie: 75 % (verwerving van symptomatische HSV-2), 50 % (HSV-2-seroconversie) en 48 % (totale verwerving van HSV-2) met valaciclovir in vergelijking met de placebo. Bij de patiënten die hadden deelgenomen aan een substudie naar virale excretie, verminderde valaciclovir de excretie significant met 73 % in vergelijking met de placebo (zie rubriek 4.4 voor extra informatie over de vermindering van transmissie).

Cytomegalievirusinfectie (zie rubriek 4.4)

Profylaxe van CMV met valaciclovir bij patiënten bij wie een vast orgaan (nier, hart) werd getransplanteerd, verlaagt het optreden van acute rejectie van het transplantaat, opportunistische infecties en andere herpesvirusinfecties (HSV, VZV). Er is geen directe vergelijkende studie versus valganciclovir om de optimale behandeling te bepalen na transplantatie van een vast orgaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Valaciclovir is een prodrug van aciclovir. De biologische beschikbaarheid van aciclovir vanuit valaciclovir is ongeveer 3,3 tot 5,5 keer hoger dan wat in het verleden werd gezien met aciclovir per os. Na orale toediening wordt valaciclovir goed en snel geabsorbeerd en bijna volledig omgezet in aciclovir en valine. Die omzetting wordt waarschijnlijk gemedieerd door een enzym in de humane lever, het valaciclovirhydrolase. De biologische beschikbaarheid van aciclovir na toediening van 1.000 mg valaciclovir is 54% en vermindert niet door voedsel. De farmacokinetiek van valaciclovir is niet evenredig aan de dosering. De snelheid en de mate van absorptie verminderen naarmate de dosis toeneemt, wat resulteert in een verhoudingsgewijs minder sterke stijging van de C_{max} binnen het therapeutische bereik en een lagere biologische beschikbaarheid bij doses hoger dan 500 mg. De farmacokinetische (FK) parameters van aciclovir na eenmalige toediening van een dosis van 250 tot 2.000 mg valaciclovir aan gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie worden hieronder weergegeven.

FK parameter van aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	microgram/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	uur (u)	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	uur.microgram/ ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = piekconcentratie; T_{max} = tijd tot piekconcentratie; AUC = oppervlakte onder de curve van de concentratie in de tijd. De waarden van de C_{max} en de AUC zijn het gemiddelde ± standaarddeviatie. De waarden van de T_{max} zijn de mediane waarde en de spreiding.

De piekplasmaconcentraties van onveranderd valaciclovir bedragen maar ongeveer 4% van de piekconcentraties van aciclovir, treden op na een mediane tijd van 30 tot 100 minuten na toediening en zijn 3 uur na toediening gelijk aan of lager dan de detectielimiet. Het farmacokinetische profiel van valaciclovir en aciclovir is vergelijkbaar na eenmalige en herhaalde toediening. Een infectie met herpes zoster, herpes simplex of hiv heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir na orale toediening van valaciclovir in vergelijking met wat wordt gezien bij gezonde volwassenen. Bij acceptoren van een transplantaat die valaciclovir 2.000 mg 4-maal per dag krijgen, zijn de piekconcentraties van aciclovir vergelijkbaar met of hoger dan de piekconcentraties bij gezonde vrijwilligers die eenzelfde dosering krijgen. De geraamde dagelijkse AUC is aanmerkelijk hoger.

Distributie

Valaciclovir bindt zich in zeer geringe mate aan de plasmaproteïnen (15%). De penetratie in het CSV te oordelen naar de verhouding CSV/plasma-AUC hangt niet af van de nierfunctie en was ongeveer 25% voor aciclovir en de metaboliet 8-OH-ACV en ongeveer 2,5% voor de metaboliet CMMG.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt valaciclovir omgezet in aciclovir en L-valine bij de eerste passage door de darmen en/of de lever. Aciclovir wordt in geringe mate omgezet in de metabolieten 9(carboxymethoxy)methylguanidine (CMMG) door alcohol- en aldehydedehydrogenase en tot 8-hydroxyaciclovir (8-OH-ACV) door aldehydeoxidase. Ongeveer 88% van de totale gecombineerde plasmablootstelling is toe te schrijven aan aciclovir, 11% aan CMMG en 1% aan 8-OH-ACV. Noch valaciclovir noch aciclovir wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen.

Eliminatie

Valaciclovir wordt in de urine geëlimineerd hoofdzakelijk als aciclovir (meer dan 80% van de gerecupereerde dosis) en de aciclovirmetaboliet CMMG (ongeveer 14% van de gerecupereerde dosis). De metaboliet 8-OH-ACV wordt maar in kleine hoeveelheden in de urine gedetecteerd (< 2% van de gerecupereerde dosis). Minder dan 1% van de toegediende dosis van valaciclovir wordt in de urine teruggevonden als onveranderd geneesmiddel. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir zowel na eenmalige als na herhaalde toediening van valaciclovir ongeveer 3 uur.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van aciclovir correleert met de nierfunctie en de blootstelling aan aciclovir zal stijgen bij toenemende nierinsufficiëntie. Bij patiënten met terminaal nierlijden bedraagt de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na toediening van valaciclovir ongeveer 14 uur tegen ongeveer 3 uur bij een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

De blootstelling aan aciclovir en zijn metabolieten CMMG en 8-OH-ACV in het plasma en het cerebrospinale vocht (CSV) werd onderzocht in evenwichtstoestand na herhaalde toediening van valaciclovir bij 6 proefpersonen met een normale nierfunctie (gemiddelde creatinineklaring 111 ml/min, spreiding 91-144 ml/min) die 2.000 mg om de 6 uur kregen, en bij 3 proefpersonen met een ernstige nierinsufficiëntie (gemiddelde CL_{cr} 26 ml/min, spreiding 17-31 ml/min) die 1.500 mg om de 12 uur kregen. Zowel in het plasma als in het CSV waren de concentraties van aciclovir, CMMG en 8-OH-ACV gemiddeld respectievelijk 2, 4 en 5-6 keer hoger bij ernstige nierinsufficiëntie dan bij een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat leverinsufficiëntie de snelheid van conversie van valaciclovir tot aciclovir vermindert, maar niet de mate van conversie. De halfwaardetijd van aciclovir verandert niet.

Zwangere vrouwen

In een studie van de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir op het einde van de zwangerschap werd aangetoond dat de zwangerschap geen invloed heeft op de farmacokinetiek van valaciclovir.

Transfer naar moedermelk

Na orale toediening van 500 mg valaciclovir waren de piekconcentraties van aciclovir (C_{max}) in moedermelk 0,5- tot 2,3-maal de corresponderende aciclovirconcentraties in het serum van de moeder. De mediane aciclovirconcentratie in moedermelk was 2,24 microgram/ml (9,95 micromol/l). Bij toediening van valaciclovir 500 mg tweemaal per dag aan de moeder zou die spiegel een zuigeling die borstvoeding krijgt, blootstellen aan een orale dosering van aciclovir van ongeveer 0,61 mg/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir uit moedermelk was vergelijkbaar met die voor serum. Er werd geen onveranderd valaciclovir gedetecteerd in het serum van de moeder, de moedermelk of de urine van de zuigeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Valaciclovir had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten na orale toediening.

Valaciclovir was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Valaciclovir wordt bijna volledig gemetaboliseerd tot aciclovir. Subcutane toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde tests veroorzaakte geen teratogene effecten bij ratten of konijnen. In aanvullende studies bij ratten werden foetale afwijkingen en maternale toxiciteit waargenomen met subcutane doses

die plasmaconcentraties van aciclovir gaven van 100 microgram/ml (> 10-maal hoger dan een eenmalige dosis van 2.000 mg valaciclovir bij mensen met een normale nierfunctie).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Crospovidon
Microkristallijne cellulose
Povidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 400
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-Aluminium blisterverpakking: 8, 10, 30, 42, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valaciclovir Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten: BE341327

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2009

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 04 november 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023