SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valaciclovir AB 500 mg filmomhulde tabletten
Valaciclovir AB 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg valaciclovir (als valaciclovir hydrochloride monohydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg valaciclovir (als valaciclovir hydrochloride monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

500 mg tabletten: Ovale, witte, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breuklijn, 17,6 x 8,8 mm met VC2 aan één zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
1000 mg tabletten: Ovale, witte, biconvexe, filmomhulde tabletten, 22,0 x 11,0 mm met VC3 aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Varicella zoster virus (VZV-) infecties – herpes zoster

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

Valaciclovir AB is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster bij volwassen patiënten met een lichte tot matige immunosuppressie (zie rubriek 4.4) .

Herpes simplex virus (HSV-)infecties

Valaciclovir AB is geïndiceerd voor
- de behandeling en onderdrukking van HSV-infecties van de huid en slijmvliezen, inclusief
  - behandeling van een eerste episode van herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
  - behandeling van recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
  - onderdrukking van recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen.
- de behandeling en onderdrukking van recidiverende oculaire HSV-infecties bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen. (zie rubriek 4.4)

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij HSV-geïnfecteerde patiënten die vanwege andere oorzaken dan een HIV-infectie immunogecompromitteerd waren (zie rubriek 5.1).

Cytomegalovirus (CMV) infecties

Valaciclovir AB is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte als gevolg van solide-orgaantransplantaties bij volwassenen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Varicella zoster virus (VZV) infecties – herpes zoster en oftalmische zoster

Patiënten moet worden geadviseerd om zo snel mogelijk na het diagnosticeren van herpes zoster met de behandeling te beginnen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over behandeling die meer dan 72 uur na het optreden van de eerste uitslag van zoster is ingezet.

Immunocompetente volwassenen
De dosering bij immunocompetente patiënten is driemaal daags 1.000 mg gedurende 7 dagen (totale dagelijkse dosis 3.000 mg). Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Immunogecompromitteerde volwassenen
De dosering bij immunogecompromitteerde patiënten is driemaal daags 1.000 mg gedurende ten minste 7 dagen (totale dagelijkse dosis 3.000 mg) en gedurende 2 dagen na het ontstaan van korsten op de laesies. Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt een antivirale behandeling voorgesteld bij patiënten binnen een week na de vorming van de blaasjes of op elk tijdstip vóór de volledige korstvorming van de laesies.

Behandeling van herpes simplex virus (HSV-) infecties bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)
De dosering is tweemaal daags 500 mg Valaciclovir AB (dagelijkse dosis 1.000 mg).
Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"*).*

Voor recidiverende episodes moet drie tot vijf dagen worden behandeld. Voor initiële episodes, die ernstiger van aard kunnen zijn, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te verlengen naar 10 dagen. De behandeling moet zo snel mogelijk worden begonnen. Voor recidiverende episodes van herpes simplex is dit bij voorkeur gedurende het prodromale stadium of onmiddellijk na het verschijnen van de eerste klachten of symptomen van een infectie. Valaciclovir AB kan het ontstaan van laesies voorkomen wanneer het wordt gebruikt bij de eerste klachten en symptomen van een recidiverende HSV-infectie.

Herpes labialis
Voor herpes labialis (koortslip) is bij volwassenen en adolescenten tweemaal daags 2000 milligram valaciclovir gedurende 1 dag een effectieve behandeling. De tweede dosis moet circa 12 uur (maar minstens 6 uur) na de eerste dosis worden ingenomen. Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). Wanneer dit doseringsschema wordt gebruikt mag de behandeling nooit langer dan 1 dag duren, omdat aangetoond is dat langere behandeling geen extra klinisch effect heeft. De behandeling moet worden begonnen bij de eerste tekenen van een koortslip (zoals prikkelend, jeukend of branderig gevoel).

Immunogecompromitteerde volwassenen
Voor behandeling van HSV bij immunogecompromitteerde volwassenen is de dosering tweemaal daags 1.000 milligram gedurende ten minste 5 dagen, na beoordeling van ernst van de klinische conditie en immunologische status van de patiënt. Bij initiële episodes, die ernstiger kunnen zijn, is het mogelijk

dat de behandeling tot 10 dagen uitgebreid moet worden. De behandeling moet zo snel mogelijk gestart worden. Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). Voor een maximaal klinisch effect moet de behandeling binnen 48 uur worden gestart. Het wordt aangeraden de ontwikkeling van de laesies nauwkeurig te controleren.

Onderdrukken van recidieven van herpes simplex virus (HSV) infecties bijvolwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)
De dosering is 500 mg Valaciclovir AB, eenmaal daags te nemen. Sommige patiënten met zeer frequente recidieven (≥ 10 per jaar zonder behandeling) kunnen een extra voordeel behalen als zij de dagelijkse dosering van 500 mg innemen als gedeelde doses (tweemaal daags 250 mg). Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden therapie worden herbeoordeeld.

Immunogecompromitteerde volwassenen
De dosering is tweemaal daags 500 mg Valaciclovir AB. Deze dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden therapie worden herbeoordeeld.

Profylaxe van cytomegalovirus (CMV-) infectie en -ziekte bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)
De dosering van valaciclovir is viermaal daags 2.000 mg, te beginnen zo snel mogelijk na de transplantatie. De dosering moet worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

De behandelingsduur is meestal 90 dagen, maar het kan noodzakelijk zijn deze te verlengen bij hoogrisicopatiënten.

Bijzondere populaties

Kinderen
De veiligheid en de werkzaamheid van valaciclovir bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.AB

Ouderen
De mogelijkheid dat bij ouderen de nierfunctie is verminderd, moet worden overwogen, en zo nodig moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname/toediening.

Verminderde nierfunctie
Voorzichtigheid is geboden wanneer valaciclovir wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname/toediening. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosering worden verlaagd zoals hieronder aangegeven in tabel 1.

Bij intermitterende hemodialysepatiënten moet valaciclovir worden toegediend na afloop van de hemodialyse. De creatinineklaring moet frequent worden gecontroleerd, zeker gedurende de perioden dat de nierfunctie snel verandert, zoals bijvoorbeeld onmiddellijk na niertransplantatie of -implantatie. De dosering van valaciclovir moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Verminderde leverfunctie
Onderzoeken met een dosering van 1.000 mg valaciclovir bij volwassen patiënten heeft aangetoond dat doseringsaanpassingen niet nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige cirrose (lever-metabolismefunctie is behouden).

Farmacokinetische gegevens bij volwassen patiënten met gevorderde cirrose (levermetabolismefunctie is verminderd en er is bewijs van portale systemische shunt) wijzen niet op de noodzaak voor doseringsaanpassing; echter de klinische ervaring is beperkt. Raadpleeg rubriek 4.4 voor hogere doseringen (4.000 mg of meer per dag).

Tabel 1: DOSERINGSAANPASSING BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE

Therapeutische indicatie	**Creatinineklaring (ml/min)**	**Dosering valaciclovir[a]**
Varicella Zoster Virus- (VZV-) infecties		
Behandeling van herpes zoster (gordelroos) bij immunocompetente en immunogecompromitteerde volwassenen	≥ 50 30 à 49 10 à 29 < 10	1000 mg driemaal daags 1000 mg tweemaal daags 1000 mg eenmaal daags 500 mg eenmaal daags
Herpes Simplex Virus- (HSV-) infecties		
Behandeling van HSV-infecties		
immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥ 30 < 30	500 mg tweemaal daags 500 mg eenmaal daags
immunogecompromitteerde volwassenen	≥ 30 < 30	1000 mg tweemaal daags 1000 mg eenmaal daags
Behandeling van herpes labialis (koortslip) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten (alternatief 1-daags schema)	≥ 50 30 à 49 10 à 29 < 10	2000 mg tweemaal op 1 dag 1000 mg tweemaal op 1 dag 500 mg tweemaal op 1 dag 500 mg eenmalig
Onderdrukken van HSV-infecties		
immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥ 30 < 30	500 mg eenmaal daags[b] 250 mg* eenmaal daags
immunogecompromitteerde volwassenen	≥ 30 < 30	500 mg tweemaal daags 500 mg eenmaal daags
Cytomegalovirus- (CMV-) infecties		
CMV-profylaxe bij volwassenen en adolescente ontvangers na een solide-orgaantransplantatie	≥ 75 50 à < 75 25 à < 50 10 à < 25 < 10 of onder dialyse	2000 mg viermaal daags 1500 mg viermaal daags 1500 mg driemaal daags 1500 mg tweemaal daags 1500 mg eenmaal daags

[a] Voor patiënten op intermitterende hemodialyse moet de dosering worden toegediend na de dialyse op dialysedagen.
[b]Voor HSV-onderdrukking bij immunocompetente patiënten met een geschiedenis van ≥ 10 recidieven/jaar kunnen mogelijk betere resultaten worden bereikt bij een dosering van tweemaal daags 250 mg.
*de helft van een tablet van 500 mg

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of aciclovir of voor de in rubiek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Er is melding gemaakt van DRESS, dat levensbedreigend of fataal kan zijn, in samenhang met een behandeling met valaciclovir. Bij het voorschrift moeten de patiënten uitleg krijgen over de tekenen en symptomen en strikt gecontroleerd worden op huidreacties. Als er tekenen of symptomen optreden die

op DRESS wijzen, dan moet valaciclovir onmiddellijk stopgezet worden en moet een andere behandeling overwogen worden als dat gepast is. Als een patiënt DRESS ontwikkeld heeft tijdens het gebruik van valaciclovir, mag die patiënt nooit meer met valaciclovir behandeld worden.

Vochtbalans
Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname door patiënten die een risico lopen op uitdroging, in het bijzonder ouderen.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie en bij ouderen
Aciclovir wordt geëlimineerd door renale klaring, daarom moet de dosering valaciclovir worden verlaagd bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2). Bij ouderen is de kans op een verminderde nierfunctie groot en daarom moet bij deze groep patiënten worden overwogen of de dosering moet worden verlaagd. Zowel ouderen als patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van neurologische bijwerkingen en moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. Bij de gerapporteerde gevallen waren deze reacties doorgaans reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Gebruik van hogere doseringen valaciclovir bij verminderde leverfunctie en bij levertransplantatie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van hogere doseringen valaciclovir (4.000 mg of meer per dag) bij patiënten met een leveraandoening. Er is geen specifiek onderzoek met valaciclovir verricht bij levertransplantatie, vandaar dat men voorzichtig moet zijn met toediening aan deze patiënten van dagelijkse doseringen hoger dan 4.000 mg.

Gebruik bij de behandeling van zoster
De klinische respons moet nauwkeurig gecontroleerd worden, in het bijzonder bij immuno-gecompromitteerde patiënten. Er moet overwogen worden om intraveneuze antivirale therapie te geven wanneer de respons op orale therapie als onvoldoende wordt beschouwd.

Patiënten met een gecompliceerde herpes zoster, dat wil zeggen patiënten bij wie de ingewanden erbij betrokken zijn en patiënten met een gedisseminеerde zoster, met motorische neuropathieën, met encefalitis en met cerebrovasculaire complicaties moeten met intraveneuze antivirale therapie behandeld worden.

Bovendien moeten immunogecompromitteerde patiënten met oftalmische zoster of patiënten met een groot risico op een gedisseminеerde aandoening en patiënten bij wie de ingewanden erbij betrokken zijn, met intraveneuze antivirale therapie behandeld worden.

Overdracht van herpes genitalis
Patiënten moet worden aangeraden om geslachtsgemeenschap te vermijden wanneer er symptomen aanwezig zijn, zelfs als er met een antivirale behandeling begonnen is. Gedurende de suppressieve behandeling met antivirale middelen wordt de frequentie van virale verspreiding significant gereduceerd. Het risico van transmissie is echter nog steeds aanwezig. Daarom wordt het aanbevolen dat, in aanvulling op de therapie met valaciclovir, patiënten veilige seks bedrijven.

Gebruik bij oculaire HSV-infecties
De klinische reactie bij deze patiënten moet nauwkeurig gecontroleerd worden. Overwogen moet worden of er intraveneuze antivirale behandeling noodzakelijk is wanneer het onwaarschijnlijk is dat de reactie op orale therapie voldoende zal zijn.

Gebruik bij CMV-infecties
Gegevens over de werkzaamheid van valaciclovir bij transplantatiepatiënten (ongeveer 200) met een groot risico op een CMV-aandoening (bijvoorbeeld donor CMV-positief/ontvanger CMV-negatief of gebruik van antithymocytglobuline-inductietherapie) duiden erop dat valaciclovir bij deze patiënten alleen gebruikt mag worden wanneer veiligheidsoverwegingen het gebruik van valganciclovir of ganciclovir uitsluiten.

Hoge doseringen valaciclovir, zoals die voor CMV-profylaxe vereist zijn, kunnen vaker bijwerkingen, inclusief CZS-afwijkingen, tot gevolg hebben dan bij lagere doseringen, gebruikt in andere indicaties (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en de doseringen moeten dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van valaciclovir met nefrotoxische geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebeuren, zeker bij patiënten met een verminderde nierfunctie, en daarom is regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk. Dit geldt voor gecombineerde toediening met aminoglycosiden, organoplatinumverbindingen, gejodeerde contrastmiddelen, methotrexaat, pentamidine, foscarnet, ciclosporine en tacrolimus.

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd in de urine uitgescheiden via actieve renale tubulaire excretie. Na toediening van 1.000 mg valaciclovir, reduceerden cimetidine en probenecide de renale klaring van aciclovir en verhoogden de AUC van aciclovir met respectievelijk ongeveer 25% en 45%. Dit gebeurt via remming van de actieve renale uitscheiding van aciclovir. Cimetidine en probenecide toegediend samen met valaciclovir verhoogden de AUC van aciclovir met ongeveer 65%. Andere tegelijkertijd gebruikte geneesmiddelen (zoals bijvoorbeeld tenofovir) die concurreren bij de actieve renale uitscheiding of deze afremmen kunnen de aciclovirconcentratie na toediening van valaciclovir verhogen volgens dit mechanisme. Op vergelijkbare wijze kan valaciclovirtoediening de plasma-concentraties verhogen van het gelijktijdig toegediende middel.

Bij patiënten die hogere blootstelling aan valaciclovir krijgen (bijvoorbeeld bij doseringen voor behandeling van zoster of bij CMV-profylaxe) is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met middelen die de actieve renale tubulaire excretie remmen.

Er zijn toenames waargenomen in de plasma-AUC's van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, een immunosuppressief middel dat wordt gebruikt bij transplantatiepatiënten, als deze middelen tegelijkertijd worden toegediend. Er zijn geen veranderingen in piekconcentraties of AUC's waargenomen tijdens gelijktijdige toediening van valaciclovir en mycofenolaatmofetil bij gezonde vrijwilligers. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van deze 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 zwangerschaps-registers (waarin het resultaat van de zwangerschap gedocumenteerd is bij vrouwen die werden blootgesteld aan valaciclovir of aan oraal of intraveneus toegediend aciclovir (de actieve metaboliet van valaciclovir)). Respectievelijk 111 en 1.246 (waarvan 29 en 756 uit het eerste trimester van de zwangerschap) gevallen en postmarketing ervaring hebben geen aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit laten zien. Uit de resultaten van dieronderzoeken blijkt geen reproductiviteits-toxiciteit voor valaciclovir (zie rubriek 5.3). Valaciclovir mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de mogelijke voordelen van de behandeling groter zijn dan het mogelijke risico.

Borstvoeding
Aciclovir, de belangrijkste metaboliet van valaciclovir, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen valaciclovir worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborenen/ zuigelingen die borstvoeding krijgen, aangezien de dosering die het kind binnen krijgt minder dan 2% bedraagt van de therapeutische dosering van intraveneus aciclovir bij de behandeling van neonatale herpes (zie rubriek 5.2). Valaciclovir moet met voorzichtigheid worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven en dan alleen als het klinisch geïndiceerd is.

Vruchtbaarheid
Valaciclovir had geen invloed op de vruchtbaarheid wanneer het oraal aan ratten werd gegeven. Na hoge parenterale doseringen van aciclovir werd testiculaire atrofie en aspermatogenese waargenomen bij ratten en honden. Er werd geen menselijk vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met valaciclovir, maar er werden bij 20 patiënten geen veranderingen in sperma-aantallen, motiliteit of morfologie gemeld na 6 maanden dagelijkse behandeling met 400 tot 1.000 mg aciclovir.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij de beoordeling of de patiënt rijvaardig is of in staat is machines te bedienen dient men de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van valaciclovir in ogenschouw te nemen. Op basis van de farmacologie van het werkzame bestanddeel kan een negatief effect op deze activiteiten niet worden voorspeld.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld voor ten minste één indicatie bij patiënten die in klinisch onderzoek met valaciclovir werden behandeld, waren hoofdpijn en misselijkheid. Ernstiger bijwerkingen zoals trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom, acuut nierfalen, neurologische afwijkingen en DRESS (zie rubriek 4.4) worden gedetailleerder besproken in andere gedeeltes van deze tekst.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De volgende frequentiecategorieën worden gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen:

zeer vaak	≥ 1/10
vaak	≥ 1/100 tot < 1/10
soms	≥ 1/1.000 tot < 1/100
zelden	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
zeer zelden	< 1/10.000
onbekend	kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare data

Gegevens uit klinisch onderzoek zijn gebruikt voor het bepalen van de frequentiecategorieën van de bijwerkingen wanneer er, in het onderzoek, een verband was aangetoond met valaciclovir.

Voor bijwerkingen die werden waargenomen tijdens postmarketing, maar niet in klinisch onderzoek, is de meest conservatieve waarde van een puntschatting (“regel van drie”) gebruikt om de frequentiecategorie van de bijwerking te bepalen. Voor bijwerkingen waarvan een verband met valaciclovir werd aangetoond tijdens postmarketing onderzoek en die werden waargenomen in klinisch onderzoek, is de incidentie tijdens het onderzoek gebruikt om de frequentiecategorie te bepalen. De veiligheidsgegevensbank van het klinisch onderzoek berust op de gegevens van 5.855 patiënten die in klinisch onderzoek valaciclovir hebben ontvangen voor verscheidene indicaties (behandeling van herpes zoster, behandeling/onderdrukking van herpes genitalis en behandeling van een koortslip).

Klinische onderzoeksgegevens

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid

Postmarketinggegevens

Tabel 2 : POSTMARKETINGGEGEVENS

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Bloed en lymfestelselaandoeningen				
		Leukopenie, Trombocytopenie (leukopenie is vooral gemeld bij immunogecompromitteerde patiënten)		
Immuunsysteemaandoeningen				
			anafylaxie	
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen*				
	duizeligheid	Verwardheid Hallucinaties Verminderd bewustzijn Tremor Agitatie	Ataxie Dysartrie Convulsies Encefalopathie Coma Psychotische symptomen Delirium	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen				
	Braken Diarree	Abdominaal ongemak		
Lever- en galaandoeningen				
		Reversibele verhoging bij leverfunctietesten (bijvoorbeeld bilirubine, leverenzymen)		
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag inclusief fotosensitiviteit, pruritus	Urticaria	Angio-oedeem	Medicatiereactie met eosinofilie en systemische symptomen (“DRESS”) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen **				
		Nierpijn, hematurie (vaak geassocieerd met andere renale aandoeningen)	Verminderde nierfunctie, acuut nierfalen (in het bijzonder bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nierfunctie die hogere dan de aanbevolen	tubulointerstitiële nefritis

			doseringen krijgen	

* Neurologische aandoeningen, soms ernstig, kunnen in verband worden gebracht met encefalopathie en onder meer verwarring, agitatie, convulsies, hallucinaties en coma. Deze bijwerkingen zijn doorgaans omkeerbaar en worden meestal gezien bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met andere omstandigheden waardoor de patiënten meer vatbaar zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die na een orgaantransplantatie hoge doseringen valaciclovir kregen (8.000 mg per dag) ter preventie van CMV-infecties, kwamen neurologische reacties vaker voor dan bij patiënten die met een lagere dosering voor andere indicaties werden behandeld.

** Nierpijn kan samenhangen met nierfalen. Er is ook intratubulaire neerslag van aciclovirkristallen in de nieren gemeld. Tijdens de behandeling moet er voldoende vocht worden toegediend/ingenomen (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over bijzondere patiëntengroepen
Er zijn meldingen van nierinsufficiëntie, micro-angiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (soms in combinatie) bij ernstig immunogecompromitteerde volwassen patiënten, met name patiënten in een vergevorderd stadium van HIV, die hoge doses (8.000 mg per dag) valaciclovir gedurende langere perioden in klinisch onderzoek ontvingen. Deze bevindingen zijn ook waargenomen bij patiënten, die niet behandeld werden met valaciclovir, maar die dezelfde onderliggende of overeenkomstige 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten
Acuut nierfalen en neurologische symptomen, waaronder verwardheid, hallucinaties, agitatie, verminderd bewustzijn en coma, zijn gemeld bij patiënten die een overdosis valaciclovir kregen. Misselijkheid en braken kunnen ook voorkomen. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat onbedoeld overdosering optreedt. Veel van de gemelde gevallen hadden betrekking op patiënten met verminderde nierfunctie en op ouderen, die herhaaldelijk een overdosering toegediend kregen, omdat de dosering niet afdoende was verlaagd.

Behandeling
Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse verhoogt significant de verwijdering van aciclovir uit het bloed en kan daarom worden overwogen als behandeloptie in het geval van symptomatische overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antivirale medicijnen voor systemisch gebruik.

Farmacotherapeutische categorie: nucleosiden en nucleotiden uitgezonderd reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05A B11.

Werkingsmechanisme
Valaciclovir, een antiviraal middel, is de L-valine ester van aciclovir. Aciclovir is een purine (guanine) nucleoside–analoog.

Valaciclovir wordt door de mens snel en bijna volledig omgezet tot aciclovir en valine. Dit geschiedt waarschijnlijk door het enzym valaciclovirhydrolase.

Aciclovir is een specifieke remmer van herpesvirussen met *in vitro* activiteit tegen herpes simplex virussen (HSV) type 1 en type 2, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) en humaan herpesvirus 6 (HHV-6). Aciclovir remt de DNA-synthese van herpesvirussen nadat het is gefosforyleerd tot de actieve trifosfaatvorm.

De eerste stap van de fosforylering vereist de activiteit van een virus–specifiek enzym. In het geval van HSV, VZV en EBV is dit enzym het virale thymidinekinase (TK), dat uitsluitend aanwezig is in met virus geïnfecteerde cellen. De selectiviteit is bij CMV gehandhaafd door fosforylering die, ten minste gedeeltelijk, in gang wordt gezet door het fosfotransferaseproduct van het gen UL97. Deze vereiste voor activering van aciclovir door een virusspecifiek enzym verklaart in belangrijke mate zijn selectiviteit.

Het fosforyleringsproces wordt voltooid (omzetting van het mono- in het trifosfaat) door cellulaire kinasen. Aciclovirtrifosfaat remt competitief het virale DNA-polymerase en de inbouw van dit nucleoside-analoog resulteert in een obligate beëindiging van de keten, het stoppen van de virale DNA-synthese en aldus tot blokkering van de virale replicatie.

Farmacodynamische effecten
Resistentie voor aciclovir is normaal gesproken het gevolg van een thymidinekinase deficiënt fenotype. Dit leidt tot een virus dat in het nadeel is bij de natuurlijke gastheer. Een verminderde gevoeligheid voor aciclovir als gevolg van subtiele veranderingen in het virale thymidinekinase of DNA-polymerase is beschreven. De virulentie van deze varianten lijkt op die van de wildtype
virussen.

Onderzoek van klinische HSV- en VZV-isolaten van patiënten die aciclovir kregen voor behandeling of voor profylaxe, heeft aangetoond dat virussen met verminderde gevoeligheid voor aciclovir uiterst zeldzaam zijn bij immuuncompetente personen en zelden worden aangetroffen bij ernstig
immuungecompromitteerde personen, zoals orgaan- of beenmergtransplantatiepatiënten, patiënten die chemotherapie krijgen vanwege een maligne aandoening en personen die met het humane
immuundeficiëntievirus (HIV) zijn geïnfecteerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Varicella zoster virusinfectie
Valaciclovir versnelt het afnemen van de pijn; het reduceert de duur van met zoster geassocieerde pijn en het aantal patiënten dat eraan lijdt, inclusief acute en ook, bij patiënten ouder dan 50 jaar, postherpetische neuralgie. Valaciclovir vermindert het risico op oculaire complicaties van oftalmische zoster.

In het algemeen wordt een intraveneuze therapie gezien als de standaard voor de behandeling van zoster bij immunogecompromitteerde patiënten. Echter, een beperkte hoeveelheid gegevens duidt op een klinisch voordeel van valaciclovir bij de behandeling van een VZV-infectie (herpes zoster) bij bepaalde immuungecompromitteerde patiënten, onder wie patiënten met kanker in de vaste organen, HIV, auto-immuunziekten, lymfomen, leukemie en stamceltransplantaten.

Herpes simplex virusinfectie
Valaciclovir moet voor oculaire HSV-infecties worden gegeven volgens de hiervoor geldende behandelrichtlijnen.

Onderzoeken naar de behandeling en onderdrukking van genitale herpes met valaciclovir is uitgevoerd bij de behandeling van met HIV/HSV ge-coïnfecteerde patiënten. Deze patiënten hadden een mediane CD4-telling van > 100 cellen/mm3. Valaciclovir 500 mg tweemaal daags gaf betere resultaten dan 1.000 mg eenmaal daags bij het onderdrukken van symptomatische recidieven. Voor de behandeling van recidieven was 1.000 mg valaciclovir tweemaal daags vergelijkbaar met 200 mg aciclovir oraal vijfmaal daags voor de duur van de herpesepisode. Valaciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie.

De werkzaamheid van valaciclovir in de behandeling van andere HSV-huidinfecties is gedocumenteerd. Er is bewezen dat valaciclovir werkzaam is in de behandeling van herpes labialis (koortslip), mucositis veroorzaakt door chemotherapie of radiotherapie, HSV-heractivering nadat het weer tot uiting is gekomen in het gezicht, en herpes gladiatorum. Gebaseerd op de aciclovirervaringen uit het verleden blijkt valaciclovir net zo effectief te zijn als aciclovir bij de behandeling van erythema multiforme, herpetisch eczeem en herpetische fijt.

Er is aangetoond dat valaciclovir het risico op overdracht van genitale herpes reduceert bij immunocompetente volwassenen, wanneer valaciclovir als suppressieve therapie gebruikt wordt en gecombineerd wordt met veiliger seksueel gedrag. Een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 1.484 heteroseksuele, immunocompetente, volwassen stellen waarvan de HSV-2 infectiestatus verschillend was. De resultaten lieten zien dat er een significante reductie van het transmissierisico optrad: 75% (symptomatische HSV-2 overname), 50% (HSV-2 seroconversie) en 48% (totale HSV-2 overname) voor valaciclovir versus placebo. Bij patiënten die meededen aan een subonderzoek naar virale overdracht, werd aangetoond dat valaciclovir significant de overdracht met 73% reduceerde in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.4 voor additionele informatie over reductie van de transmissie).

Cytomegalovirusinfectie (zie rubriek 4.4)
CMV-profylaxe met valaciclovir bij patiënten die transplantatie van een solide orgaan (nieren, hart) ondergaan reduceert het optreden van acute implantaatafstoting, opportunistische infecties en andere herpesvirusinfecties (HSV, VZV). Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd versus valganciclovir om de optimale therapeutische behandeling vast te stellen van patiënten die transplantatie van een solide orgaan hebben ondergaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Valaciclovir is een prodrug van aciclovir. De biologische beschikbaarheid van aciclovir uit valaciclovir is ongeveer 3,3 tot 5,5 maal groter dan die in het verleden is gemeld voor oraal aciclovir.
Valaciclovir wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en snel en vrijwel volledig omgezet in aciclovir en valine. Deze omzetting wordt waarschijnlijk in gang gezet door een uit de menselijke lever geïsoleerd enzym, genaamd valaciclovirhydrolase. De biologische beschikbaarheid van aciclovir uit 1.000 mg valaciclovir is 54% en deze wordt niet door voedsel verminderd. De valaciclovir-farmacokinetiek is niet dosisproportioneel. De snelheid en de omvang van de absorptie neemt af bij een toegenomen dosering, resulterend in een minder dan proportionele toename in Cmax over het therapeutische doseringsbereik en een afgenomen biologische beschikbaarheid bij doseringen hoger dan 500 mg. Farmacokinetische (FK) parameterberekeningen van aciclovir na een enkelvoudige dosis van 250 tot 2.000 mg valaciclovir bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie staan hieronder in de tabel vermeld.

Aciclovir FK parameter	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg

		(N=15)	(N=15)	(N=15)	(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)
ASC	microgram.u/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

Cmax = piekconcentratie; Tmax = tijd tot piekconcentratie; AUC = area onder de concentratie-tijdcurve. Waarden van Cmax en AUC zijn gegeven als gemiddelde standaarddeviatie. Waarden voor Tmax zijn gegeven als mediaan en range.

De piekplasmaconcentraties van onveranderd valaciclovir zijn slechts ongeveer 4% van die van aciclovir en worden bereikt na een mediane tijd van 30 tot 100 minuten na toediening van een dosis en zijn 3 uur na dosering op of onder de detectiegrens. De farmacokinetische profielen van valaciclovir en aciclovir na enkelvoudige en herhaalde dosering zijn gelijk. Infectie met herpes zoster, herpes simplex en HIV beïnvloeden de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir na de orale toediening van valaciclovir niet significant, vergeleken met gezonde volwassenen. Bij transplantatiepatiënten, die viermaal daags 2000 mg valaciclovir kregen, waren de aciclovirpiekconcentraties gelijk of hoger dan die bij gezonde vrijwilligers die dezelfde dosering kregen. De berekende dagelijkse AUC-waarden waren beduidend hoger.

Distributie
De binding van valaciclovir aan plasma-eiwitten is zeer laag (15%). Liquorpenetratie, bepaald via de liquor/plasma AUC-verhouding, is niet afhankelijk 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 door first-pass intestinaal en/of hepatisch metabolisme. Aciclovir wordt voor een klein deel omgezet in de metabolieten 9-(carboxymethoxy)methylguanine (CMMG) door alcohol- en aldehydedehydrogenase en in 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) door aldehyde-oxidase. Ongeveer 88% van de totale gecombineerde plasmablootstelling kan worden toegeschreven aan aciclovir, 11% aan CMMG en 1% aan 8-OH-ACV. Noch valaciclovir noch aciclovir worden door cytochroom P450-enzymen gemetaboliseerd.

Eliminatie
Valaciclovir wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als aciclovir (meer dan 80% van de teruggevonden dosis) en de aciclovirmetaboliet CMMG (ongeveer 14% van de teruggevonden dosis). De metaboliet 8-OH-ACV wordt slechts in kleine hoeveelheden in de urine teruggevonden (<2% van de teruggevonden dosis). Minder dan 1% van de toegediende dosis valaciclovir wordt in onveranderde vorm teruggevonden in de urine. Bij patiënten met een normale nierfunctie is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na zowel enkele als meervoudige dosering met valaciclovir ongeveer 3 uur.

Bijzondere patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie
De uitscheiding van aciclovir is gecorreleerd aan de nierfunctie, en de blootstelling aan aciclovir zal toenemen bij een sterker verminderde nierfunctie. Bij patiënten in een eindstadium van een nierziekte bedraagt de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na toediening van valaciclovir ongeveer 14 uur, vergeleken met ongeveer 3 uur bij een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

In steady-state is de blootstelling aan aciclovir en zijn metabolieten CMMG en 8-OH-ACV in plasma en in cerebrospinaal vocht (liquor) berekend na een meervoudige dosering valaciclovir bij 6 personen met een normale nierfunctie (gemiddelde creatinineklaring 111 ml/min, spreiding 91-144 ml/min) die elke 6 uur 2.000 mg kregen en bij 3 personen met een ernstig verminderde nierfunctie (gemiddelde creatinineklaring 26 ml/min, spreiding 17-31 ml/min) die elke 12 uur 1500 mg kregen. Zowel in plasma als in liquor waren de concentraties aciclovir, CMMG en 8-OH-ACV gemiddeld respectievelijk 2, 4 en 5-6 maal hoger bij een ernstig verminderde nierfunctie dan bij een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat een verminderde leverfunctie de omzettingssnelheid van valaciclovir naar aciclovir vermindert, maar niet de omvang van de omzetting. De halfwaardetijd van aciclovir wordt niet beïnvloed.

Zwangere vrouwen
Een studie naar de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir laat in de zwangerschap wijst erop dat zwangerschap niet van invloed is op de farmacokinetiek van valaciclovir.

Overdracht in moedermelk
Na orale toediening van 500 mg valaciclovir varieerden de piekaciclovirconcentraties (Cmax) in moedermelk van 0,5 tot 2,3 maal de hiermee corresponderende aciclovirserumconcentraties bij de moeder. De mediane aciclovirconcentratie in moedermelk bedroeg 2,24 microgram/ml (9,95 micromol/l). Met een valaciclovirdosering bij de moeder van 500 mg tweemaal daags zou dit niveau een zogend kind blootstellen aan een dagelijkse orale aciclovirdosering van ongeveer 0,61 mg/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir uit moedermelk was vergelijkbaar met die uit serum. Onveranderd valaciclovir werd niet waargenomen in serum van de moeder, moedermelk of in de urine van het kind.

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 beïnvloedde na toediening via de orale route de fertiliteit niet bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

Valaciclovir was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Valaciclovir wordt vrijwel geheel omgezet in aciclovir. Na subcutane toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde testen werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen. In additionele onderzoeken bij ratten werden foetale afwijkingen en maternale toxiciteit waargenomen na toediening van subcutane doses die leidden tot aciclovirplasmaspiegels van 100 microgram/ml (meer dan tienmaal hoger dan na een enkelvoudige toediening van 2.000 mg valaciclovir bij mensen met een normale nierfunctie).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
microkristallijne cellulose
povidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling
Opadry White Y-5-7068:
hypromellose
hydroxypropylcellulose
titaandioxide (E171)
macrogol 400
hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking
HDPE flessen met LDPE veiligheidsdop.
Verpakkingsgrootten (blisterverpakkingen): 10, 20, 21, 24, 30, 42, 60, 90 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten (flessen): 10, 30, 100 en 250 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valaciclovir AB 500 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE329201
Valaciclovir AB 500 mg filmomhulde tabletten (fles): BE329217
Valaciclovir AB 1000 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE329226
Valaciclovir AB 1000 mg filmomhulde tabletten (fles): BE329235

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/02/2010
B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 03/09/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025