

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valaciclovir 500 mg PCH, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat valaciclovir hydrochloride overeenkomend met 500 mg valaciclovir.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, langwerpige, filmomhulde tablet, met aan de ene kant "VL", een breukstreep en "D", aan de andere kant glad.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Varicella zoster virus (VZV-) infecties – herpes zoster

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

Valaciclovir 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 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
- voor de behandeling en onderdrukking van recidiverende oculaire HSV-infecties bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen (zie rubriek 4.4).

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 2

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

Cytomegalovirus (CMV-) infecties

Valaciclovir 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 geadviseerd worden 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 zosteruitslag is ingezet.

Immunocompetente volwassenen

De dosering bij immunocompetente patiënten is 1000 mg driemaal daags gedurende zeven dagen (totale dagelijkse dosis 3000 mg). Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering bij immunogecompromitteerde patiënten is 1000 mg driemaal daags gedurende tenminste zeven dagen (totale dagelijkse dosis 3000 mg) en gedurende twee dagen na het ontstaan van korsten op de lesies. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt een antivirale behandeling voorgesteld voor patiënten waarbij binnen een week blaasjes gevormd worden of op enig tijdstip vóór volledige korstvorming op de lesies.

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

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥12 jaar)

De dosering is 500 mg valaciclovir tweemaal daags (totale dagelijkse dosis 1000 mg). Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Voor recidiverende episodes moet drie tot vijf dagen behandeld worden. Voor initiële episodes, die ernstiger van aard kunnen zijn, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te verlengen tot tien 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 tekenen of symptomen van infectie. Valaciclovir kan het ontstaan van laesies voorkomen wanneer het wordt gebruikt bij de eerste tekenen en symptomen van een recidiverende HSV-infectie.

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 3

Herpes labialis

Voor herpes labialis (koortslip) is bij volwassenen en adolescenten 2000 mg valaciclovir tweemaal daags gedurende één dag een effectieve behandeling. De tweede dosis moet circa 12 uur (maar niet eerder dan 6 uur) na de eerste dosis worden ingenomen. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

Wanneer dit doseringsschema wordt gebruikt, mag de behandeling niet langer dan één dag duren, omdat aangetoond is dat langere behandeling geen extra klinisch voordeel heeft. De behandeling moet worden begonnen bij de eerste tekenen van een koortslip (bijvoorbeeld een prikkelend, jeukend of branderig gevoel).

Immunogecompromitteerde volwassenen

Voor behandeling van HSV bij immunogecompromitteerde volwassenen is de dosering 1000 mg tweemaal daags gedurende tenminste vijf dagen, na beoordeling van de ernst van de klinische conditie en de immunologische status van de patiënt. Bij initiële episodes, die ernstiger kunnen zijn, is het mogelijk dat de behandeling tot tien dagen uitgebreid moet worden. Het toedienen van de dosering moet zo spoedig mogelijk beginnen. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). Voor een maximaal klinisch voordeel 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 bij volwassenen en adolescenten (≥12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥12 jaar)

De dosering is 500 mg valaciclovir eenmaal daags. 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 afzonderlijke doses (250 mg tweemaal daags). Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie"). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden therapie worden herbeoordeeld.

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering is 500 mg valaciclovir tweemaal daags. Deze dosering moet worden verminderd op geleide 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 2000 mg viermaal daags, zo snel mogelijk na de transplantatie te beginnen. De dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij "Verminderde nierfunctie").

De behandelingsduur is meestal 90 dagen, maar het kan noodzakelijk zijn deze te verlengen bij patiënten met een verhoogd risico.

Bijzondere populaties

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 4

Kinderen

Bij kinderen jonger dan 12 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van valaciclovir niet vastgesteld.

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 gezorgd worden voor voldoende vochtinname/toediening.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer valaciclovir wordt voorgeschreven bij 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 aangegeven in tabel 1.

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

Verminderde leverfunctie

Onderzoek met een dosering van 1000 mg valaciclovir bij volwassen patiënten heeft aangetoond dat doseringsaanpassingen niet nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige cirrose (levermetabolismefunctie 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 doseringsaanpassingen; de klinische ervaring is echter beperkt. Raadpleeg rubriek 4.4 voor hogere doseringen (4000 mg of meer per dag).

Tabel 1: DOSERINGSAAANPASSING BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE

Therapeutische indicatie	Creatinineklaring (ml/min)	Dosering Valaciclovir^a
Varicella-Zoster Virus (VZV-) infecties		
<i>Behandeling van herpes zoster (gordelroos)</i> bij immunocompetente en immunogecompromitteerde volwassenen	≥50 30 t/m 49 10 t/m 29 <10	1000 mg driemaal daags 1000 mg tweemaal daags 1000 mg eenmaal daags 500 mg eenmaal daags
Herpes Simplex Virus (HSV-) infecties		
<i>Behandeling van HSV- infecties</i>		
- immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥30 <30	500 mg tweemaal daags 500 mg eenmaal daags
- immunogecompromitteerde	≥30	1000 mg tweemaal daags

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 5

Therapeutische indicatie	Creatinineklaring (ml/min)	Dosering Valaciclovir ^a
volwassenen	<30	1000 mg eenmaal daags
<i>Behandeling van herpes labialis (koortslip) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten (alternatief 1-daags schema)</i>	≥50 30 t/m 49 10 t/m 29 <10	2000 mg tweemaal daags op 1 dag 1000 mg tweemaal daags op 1 dag 500 mg tweemaal daags op 1 dag 500 mg eenmalig
<i>Onderdrukking van HSV-infecties</i>		
- 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
<i>Cytomegalovirus (CMV-) infecties</i>		
<i>CMV-profylaxe bij volwassen en adolescente ontvangers van een solide-organtransplantatie</i>	≥75 50 tot <75 25 tot <50 10 tot <25 <10 of op 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 per jaar kunnen betere resultaten worden bereikt met een dosering van 250 mg tweemaal daags.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

DRESS, welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van valaciclovir. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, moet het gebruik van valaciclovir onmiddellijk worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Heeft de patiënt een ernstige reactie ontwikkeld, zoals DRESS, door het gebruik van valaciclovir, dan mag de behandeling met valaciclovir bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

Vochttoestand

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

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 6

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). Ouderen hebben mogelijk een verminderde nierfunctie en daarom moet bij deze groep patiënten de noodzaak voor verlaging van de dosering worden overwogen. Zowel oudere patiënten 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 (4000 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 de toediening van dagelijkse doseringen hoger dan 4000 mg aan deze patiënten.

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 waar de viscerale organen bij de ziekte betrokken zijn en patiënten met een gedissemineerde 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 gedissemineerde aandoening en patiënten waar de viscerale organen bij de ziekte 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 onderdrukkende behandeling met antivirale middelen wordt de frequentie van virale verspreiding significant verminderd. Echter, het risico op transmissie is nog steeds aanwezig. Daarom wordt het aanbevolen dat, in aanvulling op de therapie met valaciclovir, patiënten veiligere seks hebben.

Gebruik bij oculaire HSV-infecties

De klinische reactie bij deze patiënten moet nauwkeurig gecontroleerd worden. Intraveneuze antivirale behandeling moet overwogen worden wanneer het onwaarschijnlijk is dat de orale therapie voldoende zal zijn.

Gebruik bij CMV-infecties

Gegevens over de werkzaamheid van valaciclovir bij transplantatiepatiënten (ongeveer 200) met een

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 7

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 voor CMV-profylaxe vereist, kunnen vaker bijwerkingen, inclusief zenuwstelselafwijkingen, tot gevolg hebben dan lagere doseringen die voor andere indicaties gegeven worden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op veranderingen in nierfunctie en de doseringen moeten dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hulpstof

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van valaciclovir met nefrotoxische geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebeuren, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie, en vereist regelmatige controle van de nierfunctie. Dit geldt voor gecombineerde toediening met aminoglycosiden, organoplatinum-verbindingen, geïodeerde contrastmiddelen, methotrexaat, pentamidine, foscarnet, ciclosporine en tacrolimus.

Aciclovir wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden door actieve renale tubulaire secretie. Na toediening van 1000 mg valaciclovir verminderen cimetidine en probenecide de renale klaring van aciclovir en verhogen de AUC van aciclovir respectievelijk met ongeveer 25% en 45% via remming van de actieve renale uitscheiding van aciclovir. Gelijktijdige toediening van cimetidine en probenecide samen met valaciclovir verhoogde de AUC van aciclovir met ongeveer 65%. Andere gelijktijdig toegediende 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 plasmaconcentraties verhogen van het gelijktijdig toegediende middel.

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

Toenames zijn waargenomen in de plasma-AUC's van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, een middel dat het immuunsysteem onderdrukt en gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten, als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. Er zijn geen veranderingen in piekconcentraties of in AUC's waargenomen bij gelijktijdige toediening van valaciclovir en mycofenolaatmofetil bij gezonde vrijwilligers. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van deze combinatie.

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 8

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van valaciclovir en een matige hoeveelheid gegevens over het gebruik van aciclovir tijdens zwangerschap uit zwangerschapsregisters (die het resultaat van de zwangerschap hebben gedocumenteerd bij vrouwen blootgesteld aan valaciclovir of aan orale of intraveneuze aciclovir, de actieve metaboliet van valaciclovir); 111 en 1246 gevallen (respectievelijk 29 en 756 blootgesteld tijdens het eerste trimester van de zwangerschap) en postmarketingervaring geven geen aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit aan.

Uit de resultaten van dieronderzoeken blijkt geen reproductiviteitstoxiciteit 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 in ratten na orale toediening. Na hoge parenterale doseringen van aciclovir is testiculaire atrofie en aspermatogenese waargenomen bij ratten en honden. Er is 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 mg tot 1000 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 beoordeling van het vermogen van de patiënt om te rijden of machines te bedienen moet de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van valaciclovir in overweging genomen worden. Een nadelig effect op deze activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van de werkzame stof.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld voor ten minste één indicatie bij patiënten die behandeld werden met valaciclovir in klinische studies waren hoofdpijn en misselijkheid. Ernstigere bijwerkingen zoals trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom, acuut

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 9

nierfalen, neurologische afwijkingen en DRESS (zie rubriek 4.4) worden gedetailleerder behandeld in andere gedeelten van de 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 ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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 meeste 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 postmarketingonderzoek 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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: leukopenie, trombocytopenie

Leukopenie is vooral gemeld bij immunogecompromitteerde patiënten

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 10

Vaak: duizeligheid
Soms: verwardheid, hallucinaties, verminderd bewustzijn, tremor, agitatie
Zelden: ataxie, dysarthrie, convulsies, encefalopathie, coma, psychotische symptomen, delirium

Neurologische aandoeningen, soms ernstig, kunnen in verband worden gebracht met encefalopathie en omvatten verwarring, agitatie, convulsies, hallucinaties en coma. Deze bijwerkingen zijn doorgaans omkeerbaar en worden meestal gezien bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die na een orgaantransplantatie hoge doseringen (dagelijks 8.000 mg) valaciclovir kregen voor CMV-profylaxe kwamen neurologische reacties vaker voor dan bij patiënten die een met lagere dosering voor andere indicaties werden behandeld.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: braken, diarree
Soms: abdominaal ongemak

Lever- en galaandoeningen

Soms: reversibele verhogingen in leverfunctietesten (bijvoorbeeld bilirubine en leverenzymspiegels)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag inclusief fotosensibiliteit, pruritus
Soms: urticaria
Zelden: angio-oedeem
Niet bekend: medicatiereactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierpijn, hematurie (vaak gepaard gaande met andere nierproblemen)
Zelden: verminderde nierfunctie, acuut nierfalen (in het bijzonder bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nierfunctie die hogere doseringen krijgen dan aanbevolen)
Niet bekend: tubulo-interstitiële nefritis

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 speciale populaties

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 11

Er zijn meldingen geweest van nierinsufficiëntie, micro-angiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (soms in combinatie) bij ernstig immuungecompromitteerde volwassen patiënten, met name patiënten met een gevorderd stadium van besmetting met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), die hoge doseringen (8.000 mg per dag) valaciclovir gedurende langere perioden in klinisch onderzoek ontvingen. Deze bevindingen zijn ook waargenomen bij patiënten met dezelfde onderliggende of vergelijkbare aandoeningen, die niet met valaciclovir werden behandeld.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Acuut nierfalen en neurologische symptomen, waaronder verwardheid, hallucinaties, agitatie, verminderd bewustzijn en coma, zijn gemeld bij patiënten die een overdosering van 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 overwogen worden als behandeloptie in het geval van symptomatische overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antivirale middelen voor systemisch gebruik.

Farmacotherapeutische categorie: Nucleosiden en nucleotiden uitgezonderd reverse-transcriptaseremmers
ATC-code: J05A B11

Werkingsmechanisme

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

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 12

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 geïnficeerde cellen. De selectiviteit is bij CMV gehandhaafd door fosforylering die, tenminste gedeeltelijk, wordt gemedieerd door het fosfotransferase genproduct van UL97. Deze vereiste voor activering van aciclovir door een virusspecifiek enzym verklaart in belangrijke mate de 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 obligate beëindiging van de keten, het stoppen van de virale DNA-synthese en zo tot blokkering van de virale replicatie.

Farmacodynamische effecten

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

Onderzoek van klinische HSV- en VZV-isolaten van patiënten die aciclovir ontvingen voor behandeling of profylaxe, heeft aangetoond dat virussen met verminderde gevoeligheid voor aciclovir uiterst zeldzaam zijn bij immunocompetente personen en slechts zelden worden aangetroffen bij ernstig immunogecompromitteerde personen, zoals orgaan- of beenmergtransplantatiepatiënten, patiënten die chemotherapie ontvangen vanwege een maligne aandoening en patiënten die met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) zijn geïnficeerd.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Varicella Zoster virusinfectie

Valaciclovir versnelt het afnemen van de pijn; het reduceert de duur en het aantal patiënten met zoster-geassocieerde pijn, inclusief acute, en bij patiënten ouder dan 50 jaar ook post-herpetische 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 immunogecompromitteerde patiënten, onder wie patiënten met kanker in vaste organen, HIV, auto-immuunziekten, lymfomen, leukemie en stamceltransplantaten.

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 13

Herpes Simplex virusinfectie

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

Onderzoek naar valaciclovir behandeling en onderdrukking van genitale herpes is uitgevoerd bij HIV/HSV ge-coïnfecteerde patiënten met 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 oraal aciclovir vijfmaal daags voor de duur van de herpesepisode. Valaciclovir is niet onderzocht bij patiënten met ernstige immuundeficiëntie.

De werkzaamheid van valaciclovir in de behandeling van andere HSV-huidinfecties is gedocumenteerd. Er is aangetoond 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 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 is 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, reduceerde valaciclovir significant de overdracht met 73% 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 herpes virusinfecties (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 in het verleden is gemeld voor oraal aciclovir. Valaciclovir wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en snel en bijna volledig omgezet in aciclovir en valine. Deze omzetting wordt waarschijnlijk in gang gezet door een uit de menselijke lever geïsoleerd enzym,

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 14

genaamd valaciclovirhydrolase. De biologische beschikbaarheid van aciclovir uit 1.000 mg valaciclovir is 54% en deze wordt niet door voedsel verminderd.

De valaciclovirfarmacokinetiek 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 C_{max} 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 (n=15)	500 mg (n=15)	1.000 mg (n=15)	2.000 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	microgram.u/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 = gebied onder de concentratie-tijdcurve. Waarden van C_{max} en AUC zijn gegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie. Waarden voor T_{max} zijn gegeven als mediaan en range.

De piek-plasmaconcentraties van onveranderd valaciclovir zijn slechts ongeveer 4% van de piekplasmawaarden van aciclovir en worden bereikt na een mediane tijd van 30 tot 100 minuten na toediening en zijn 3 uur na toediening op of onder de bepaalbaarheidsgrens. De farmacokinetische profielen van valaciclovir en aciclovir na enkelvoudige en herhaalde dosering zijn vergelijkbaar. Herpes zoster-, herpes simplex- en HIV-infecties beïnvloeden in vergelijking met gezonde volwassenen de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir na de orale toediening van valaciclovir niet significant. Bij transplantatiepatiënten, die 2.000 mg valaciclovir viermaal daags kregen, waren de aciclovirpiekconcentraties vergelijkbaar of hoger dan 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%). Liguorpenetratie, bepaald via de liquor/plasma AUC-verhouding, is onafhankelijk 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)methylguanidine (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 wordt door cytochroom P450-enzymen gemetaboliseerd.

Eliminatie

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 15

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).

De blootstelling aan aciclovir en zijn metabolieten CMMG en 8-OH-ACV in plasma en in cerebrospinaal vocht (liquor) is berekend in steady-state 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 twee-, vier- en vijf- tot zesmaal 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 naar moedermelk

Na orale toediening van 500 mg valaciclovir varieerden de piek-aciclovirconcentraties (C_{max}) 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). Bij een dosering van 500 mg valaciclovir tweemaal daags aan de moeder zou een zuigeling worden blootgesteld aan een dagelijkse orale dosering aciclovir van ongeveer 0,61 mg/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir in moedermelk was vergelijkbaar met die in serum. Onveranderd valaciclovir werd niet gedetecteerd in het serum van de moeder, de moedermelk of in de urine van de zuigeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 16

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

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 doseringen 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

maïszetmeel
croscarmellose-natrium (E466)
natriumstearylfumaat
cellulose in poedervorm (E460)

Filmomhulling

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol 400
polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

VALACICLOVIR 500 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 december 2022
Bladzijde : 17

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVDC-Aluminium blisters, OPA/Alu/PVC-Aluminium blisters of PVC/Aclar-Aluminium blisters

Verpakkingen van 1, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 42, 90 en 112 filmomhulde tabletten.

Eenheidsafleververpakkingen van 50 (50x1) filmomhulde tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34645

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2008

Datum van laatste hernieuwing: 31 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 14 december 2022.

1222.15v.FN