

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Valaciclovir Jenson 500 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat valaciclovir hydrochloride monohydraat, overeenkomend met 500 mg valaciclovir.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten. De tabletten zijn gemarkeerd met 'V' op de ene zijde en '500' op de andere zijde.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Bij immunocompetente patiënten:
  - de behandeling van herpes zoster bij patiënten ouder dan 50 jaar: valaciclovir vermindert de duur van een ernstige infectie en bijgevolg het aantal patiënten dat met zoster geassocieerde pijn ervaart.
  - valaciclovir is geïndiceerd voor de behandeling van initiële en recidiverende genitale herpes simplex infecties.
  - valaciclovir is geïndiceerd voor de preventie van recidiverende genitale herpes simplex infecties bij patiënten met ten minste 6 recidieven per jaar.
- Valaciclovir is geïndiceerd voor profylaxe van cytomegalovirus (CMV-) infectie en -ziekte, in het bijzonder na niertransplantatie, behalve na longtransplantatie.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Wijze van toediening: oraal gebruik.

De tablet dient met een ruime hoeveelheid vocht (bijv. een glas water) te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

## **Volwassenen:**

### **Herpes zoster infecties:**

*Ter voorkoming van met zoster geassocieerde pijn:*

- driemaal daags 1000 mg (twee 500 mg tabletten) valaciclovir gedurende 7 dagen.

De behandeling dient zo snel mogelijk na het optreden van de infectie te worden geïnitieerd, binnen 72 uur na het verschijnen van huidlaesies.

### **Herpes simplex infecties:**

*Bij de behandeling van genitale herpes simplex infecties bij immunocompetente patiënten:*

- bij de eerste episode tweemaal daags 500 mg gedurende 10 dagen.
- bij recidiverende infecties 1000 mg (twee 500 mg tabletten) per dag in één of twee doseringen gedurende 5 dagen.

De behandeling van de infectie dient zo snel mogelijk te worden geïnitieerd, bij voorkeur in de prodromale fase of wanneer laesies beginnen te verschijnen.

*Ter onderdrukking van recidiverende genitale herpes simplex infecties:*

- 500 mg per dag in één of twee doseringen.

Bij deze indicatie dient de noodzaak voor behandeling na 6 à 12 maanden opnieuw te worden beoordeeld.

## **Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder**

### **Cytomegalovirusinfecties**

*Profylaxe van infecties en aandoeningen veroorzaakt door het cytomegalovirus (CMV):*

- viermaal daags 2000 mg valaciclovir.

De behandeling dient zo snel mogelijk na de orgaantransplantatie te worden geïnitieerd.

De dosering valaciclovir dient te worden aangepast aan de creatinineklaring (zie tweede tabel hieronder).

De duur van de behandeling is normaalgesproken 90 dagen, hoewel een langere behandeling nodig kan zijn bij patiënten met een groot risico op infectie.

### **Ouderen:**

De dosering hoeft niet te worden aangepast, tenzij de nierfunctie ernstig verstoord is (zie "Nierfunctiestoornis", hieronder). Er dient voor adequate hydratering te worden gezorgd.

**Nierfunctiestoornis:**

*Ter voorkoming van met zoster geassocieerde pijn, en ter onderdrukking en behandeling van genitale herpes simplex infecties:*

De dosering dient te worden aangepast aan de creatinineklaring:

Creatinineklaring ml/min	Herpes zoster	Herpes simplex		
		Behandeling	Profylaxe	
			Immuno-competent	Immuno-suppressie
>50 ml/min	1 g, driemaal daags (normale dosering)	500 mg, tweemaal daags (normale dosering)	500 mg, eenmaal daags (normale dosering)	500 mg, tweemaal daags (normale dosering)
>30-50 ml/min	1 g, tweemaal daags	500 mg, tweemaal daags (normale dosering)	500 mg, eenmaal daags (normale dosering)	500 mg, tweemaal daags (normale dosering)
10-30 ml/min	1 g, eenmaal daags	500 mg, eenmaal daags	250 mg, eenmaal daags	500 mg, eenmaal daags
<10 ml/min	500 mg, eenmaal daags	500 mg, eenmaal daags	250 mg, eenmaal daags	500 mg, eenmaal daags

Patiënten die hemodialyse ondergaan dienen dezelfde dosering te ontvangen als patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min. Op dialysedagen dient de dosering na de dialyse te worden toegediend.

*Profylaxe van infecties en aandoeningen veroorzaakt door het cytomegalovirus (CMV):*

De dosering dient te worden aangepast aan de creatinineklaring, die regelmatig beoordeeld dient te worden, vooral gedurende periodes waarin de nierfunctie snel verandert, bijv. onmiddellijk na een transplantatie of implantatie.

<b>Creatinineklaring</b>	<b>Dosering</b>
50-75 ml/min	1500 mg, viermaal daags
25-50 ml/min	1500 mg, driemaal daags
10-25 ml/min	1500 mg, tweemaal daags
< 10 ml/min	1500 mg, eenmaal daags

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, dient de dosering na de hemodialyse te worden toegediend.

**Leverfunctiestoornis:**

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met milde of matige cirrose (hepatische synthetische functie behouden).

De farmacokinetische gegevens van patiënten met gevorderde cirrose (verstoorde hepatische synthetische functie en tekenen van portaal systemische shunting) wijzen

niet op een noodzaak voor doseringsaanpassing. Er is echter beperkte klinische ervaring.

Raadpleeg rubriek 4.4 voor de hogere doseringen die worden aanbevolen ter voorkoming van infecties en ziekten die worden veroorzaakt door CMV.

### ***Kinderen jonger dan 12 jaar***

Valaciclovir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen die jonger zijn dan 12 jaar als gevolg van onvoldoende beschikbare gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor valaciclovir, aciclovir of voor één van de hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### **Hydratatiestatus:**

Er dient zorg voor te worden gedragen dat patiënten met een risico op dehydratie, met name ouderen, voldoende vocht tot zich nemen.

### **Gebruik bij nierfunctiestoornis en bij ouderen:**

De dosering dient te worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Ouderen en patiënten met een voorgeschiedenis van nierfunctiestoornis hebben tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). Indien neurologische stoornissen optreden, dient de behandeling te worden beëindigd. Bij het opnieuw introduceren van de behandeling dient de dosering te worden verlaagd.

### **Leverfunctiestoornis of levertransplantatie:**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van hoge doseringen (8 g per dag) bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daarom is zorg geboden bij het toedienen van hoge doseringen valaciclovir bij deze patiënten.

### **Gebruik bij genitale herpes:**

Behandeling met valaciclovir vermindert het risico op het overdragen van genitale herpes. Het biedt geen genezing voor genitale herpes en neemt het risico op overdracht niet volledig weg. Naast de behandeling met valaciclovir, wordt de patiënten aanbevolen veilig te vrijen (in het bijzonder om gebruik te maken van condooms).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De combinatie van valaciclovir met nefrotoxische geneesmiddelen, in het bijzonder immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaat mofetil, dient zorgvuldig te worden overwogen, in het bijzonder in het geval van een nierfunctiestoornis, en dient regelmatig te worden gecontroleerd. Dit geldt tevens voor aminoglycosiden, organoplatines, contrastmedia met jodium, methotrexaat, pentamidine en foscarnet.

Aciclovir wordt voornamelijk ongewijzigd geëlimineerd in de urine via actieve tubulaire secretie. Eventuele geneesmiddelen die gelijktijdig zijn toegediend en ook worden geëlimineerd via dit eliminatiemechanisme (bijv. cimetidine, probenecide of mycofenolaat mofetil) kunnen de aciclovir-plasmaconcentraties verhogen na toediening van valaciclovir. Bij patiënten die hoge doseringen valaciclovir (8 g/dag) ontvangen voor CMV-profylaxe is zorg geboden bij gelijktijdige toediening van dergelijke producten. Na 1 g valaciclovir is echter geen doseringsaanpassing nodig als gevolg van de brede therapeutische index van aciclovir. Alternatieve producten, die geen interactie vertonen met andere stoffen die voornamelijk via de nier worden uitgescheiden, kunnen worden overwogen voor de beheersing van overmatige maagzuurproductie en als uraatverlagende therapie bij toediening van hoge doseringen valaciclovir.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap:**

Volgens gegevens over een groot aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft aciclovir, de actieve metabooliet van valaciclovir, geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Echter, uitsluitend epidemiologische onderzoeken kunnen de afwezigheid van schadelijke effecten van de stof op de zwangerschap onderbouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is bij hoge doseringen bij geen van de diersoorten reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Valaciclovir dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om het langdurig gebruik van valaciclovir bij recidiverende herpes bij zwangere vrouwen te rechtvaardigen, met name tegen het einde van de zwangerschap.

##### **Borstvoeding:**

Aciclovir, de belangrijkste metabooliet van valaciclovir, wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 5.2).

Indien systemische behandeling van de moeder noodzakelijk is voor een ernstige infectie, dient de borstvoeding te worden onderbroken als gevolg van het risico op infectie. Overigens kan wel een lokale behandeling worden toegepast, zodat de borstvoeding voortgezet kan worden.

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

Valaciclovir heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn gerangschikt per frequentiegroep naar afnemende ernst: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Zeer zelden:* Trombocytopenie, leukopenie/neutropenie (in het bijzonder bij immunogecompromitteerde patiënten).

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Zeer zelden:* Anafylaxie.

**Psychische stoornissen**

*Zelden:* Veranderd bewustzijn, verwarring, hallucinaties.

*Zeer zelden:* Agitatie, psychotische symptomen.

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* Hoofdpijn.

*Zelden:* Duizeligheid, somnolentie, verminderd bewustzijn.

*Zeer zelden:* Tremor, ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, coma.

De bovenstaande bijwerkingen zijn reversibel en worden gewoonlijk waargenomen bij patiënten met een nierfunctiestoornis die doseringen ontvangen die groter zijn dan aanbevolen of bij patiënten met andere predisponerende factoren (met name ouderen, zie rubriek 4.4). Dergelijke neurologische stoornissen komen soms voor bij patiënten die een transplantaat hebben gekregen en die hoge doseringen valaciclovir krijgen voor de profylaxe van infecties en ziekten veroorzaakt door CMV.

**Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen**

*Soms:* Dyspneu.

**Maagdarmsstelselaandoeningen**

*Vaak:* Misselijkheid.

*Zelden:* Abdominaal ongemak, braken, diarree.

**Lever- en galaandoeningen**

*Zeer zelden:* Reversibele toename van waarden voor bilirubine en hepatisch enzym in het serum.

Deze worden doorgaans beschreven als hepatitis.

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Soms:* Huiduitslag, waaronder fotosensitiviteit.

*Zelden:* Pruritus.

*Zeer zelden:* Urticaria, angio-oedeem.

**Nier- en urinewegaandoeningen**

*Zelden:* Nierfunctiestoornis.

*Zeer zelden:* Toegenomen bloedureum en creatinine, acuut nierfalen, soms gepaard met kristallijn precipitaat in het tubulair lumen, met name bij ouderen of patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de gebruikte doseringen hoger zijn dan aanbevolen.

Er zijn meldingen van nierfunctiestoornis, microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (soms in combinatie) bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten, in het bijzonder patiënten met gevorderde HIV (humane immunodeficiëntievirus)-ziekte, die bij klinische trials gedurende langere periodes hoge doseringen (8 g per dag) valaciclovir ontvangen. Dergelijke resultaten zijn

waargenomen bij patiënten die niet zijn behandeld met valaciclovir en die dezelfde onderliggende of gelijktijdig optredende condities vertonen.

#### **4.9 Overdosering**

Valaciclovir wordt snel en volledig gemetaboliseerd tot aciclovir.

De intraveneuze toediening van een hoge dosering aciclovir (80 mg/kg) komt overeen met een orale dosering valaciclovir van ongeveer 15 g.

##### **Symptomen:**

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld met valaciclovir.

Het oraal toedienen van doseringen aciclovir tot 20 g leidde niet tot bijwerkingen.

Het onbedoeld en herhaald oraal toedienen van hoge doseringen aciclovir gedurende een periode van verschillende dagen leidde tot gastro-intestinale (misselijkheid en braken) en neurologische (hoofdpijn en verwarring) stoornissen.

Het intraveneus toedienen van een hoge dosering aciclovir veroorzaakte verhoogde serum-creatininewaarden met een nierfunctiestoornis als gevolg van de precipitatie van kristallen in het tubulaire lumen. Er zijn neurologische stoornissen (verwarring, hallucinaties, agitatie, epilepsie en coma) beschreven na intraveneuze overdosering.

Er is waargenomen dat het toepassen van doseringen die niet zijn aangepast aan de nierfunctie bij patiënten met nierinsufficiëntie een veranderde staat van bewustzijn, van verwarring met hallucinaties tot coma, veroorzaakt.

##### **Behandeling:**

Patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse versterkt aanzienlijk de uitscheiding van aciclovir uit het bloed en kan, als gevolg daarvan, worden overwogen als beheersmogelijkheid in geval van een symptomatische overdosering.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Valaciclovir is de L-valine ester van aciclovir, de actieve antivirale stof. Het wordt snel en volledig gemetaboliseerd tot aciclovir door een hydrolase.

Aciclovir is een specifieke remmer van de 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 herpes virus 6 (HHV-6).

Aciclovir remt de DNA-synthese van het herpesvirus nadat het is gefosforyleerd tot de actieve trifosfaatvorm. Het eerste stadium van fosforylering vereist de activiteit van een virusspecifiek 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 wordt bij CMV gehandhaafd door fosforylering, welke tenminste voor een deel wordt gemedieerd door het fosfotransferaseproduct van het gen UL97.

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

Deze tweeledige selectiviteit zorgt ervoor dat aciclovir het metabolisme van gezonde cellen niet verstoort.

Uitvoerige controle van klinische isolaten van patiënten die aciclovir kregen als behandeling of profylaxe heft aangetoond dat virussen met verminderde sensitiviteit voor aciclovir uiterst zeldzaam zijn bij immunocompetente patiënten en slechts zelden worden aangetroffen bij ernstig immunogecompromitteerde personen, bijv. ontvangers van orgaan- of beenmergtransplantaten, patiënten die chemotherapie ontvangen voor een maligne aandoening en personen die met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) zijn geïnfecteerd.

Resistentie is gewoonlijk het gevolg van een thymidinekinase deficiënt fenotype, wat resulteert in een virus dat aanzienlijk in het nadeel is bij de natuurlijke gastheer. Een verminderde sensitiviteit voor aciclovir als gevolg van subtiele veranderingen in het virale thymidinekinase of DNA-polymerase is zelden beschreven. De virulentie van deze varianten lijkt op die van de wild-type virussen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Valaciclovir wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en snel en bijna volledig omgezet in aciclovir door een sterk first-pass-effect, dat voornamelijk hepatisch is. Na toediening van enkelvoudige doseringen van 250 mg en 2000 mg, zijn de maximale concentraties van aciclovir die worden bereikt 10 en 37  $\mu\text{mol/l}$  (2,2 tot 8,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Deze worden ongeveer 1 à 2 uur na de dosering bereikt.

De biobeschikbaarheid van aciclovir uit valaciclovir is 54%; deze wordt niet beïnvloed door voedselinname. Piek-plasmaconcentraties valaciclovir zijn slechts 4% van die van aciclovir. Valaciclovir kan pas 3 uur na toediening worden gedetecteerd. De plasmaprofielen van valaciclovir en aciclovir zijn vergelijkbaar na enkelvoudige en veelvoudige dosering.

De binding van aciclovir en valaciclovir aan plasma-eiwitten is zeer laag (ongeveer 15%). Aciclovir wordt snel naar alle weefsels gedistribueerd, in het bijzonder naar de lever, nieren, spieren en longen. Het komt tevens in vaginale afscheiding, cerebrospinaal vocht en vocht van herpetische blaasjes terecht.

Bij patiënten met een normale nierfunctie is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na enkelvoudige en herhaalde doseringen ongeveer 3 uur. Bij patiënten met

eindstadium nierziekte is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na toediening van valaciclovir ongeveer 14 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosering valaciclovir wordt in onveranderde vorm aangetroffen in de urine. Valaciclovir wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine als aciclovir en zijn metabooliet, 9-carboxymethoxymethylguanine.

Bij ouderen, cirrose- en HIV-positieve patiënten is het farmacokinetische profiel van aciclovir na toediening van valaciclovir niet significant verschillend. Bij niet-gedialyseerde patiënten met ernstig verminderde nierfunctie is de maximale concentratie aciclovir ongeveer verdubbeld en is de eliminatiehalfwaardetijd verhoogd met factor 5. Bij ontvangers van een orgaantransplantaat die zijn behandeld met viermaal daags 2000 mg valaciclovir zijn de maximale plasmaconcentraties van aciclovir gelijk aan of hoger dan die bij gezonde vrijwilligers die dezelfde dosering hebben ontvangen. De *areas under the curve* (AUC's) zijn aanzienlijk groter. Aan het eind van de zwangerschap is de AUC van de plasmaconcentratie van aciclovir versus de tijd voor 1000 mg valaciclovir ongeveer tweemaal groter dan na toediening van 1200 mg/dag aciclovir. Zwangerschap verandert niet de farmacokinetische eigenschappen van valaciclovir.

Bij een dosering van tweemaal daags 500 mg valaciclovir aan de moeder zou de hoeveelheid werkzame stof die wordt uitgescheiden in de moedermelk de zuigeling blootstellen aan een dagelijkse orale dosering aciclovir van ongeveer 0,61 mg/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir uit moedermelk is gelijk aan die van serum. Onveranderd valaciclovir werd niet gedetecteerd in het maternaal serum, de moedermelk of de urine van de zuigeling.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### **Mutageniciteit:**

De resultaten van *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar mutageniciteit geven aan dat valaciclovir waarschijnlijk geen genetisch risico vormt voor mensen.

#### **Carcinogeniciteit:**

Valaciclovir was niet carcinogeen in bio-assays bij muizen en ratten.

#### **Teratogeniciteit:**

Valaciclovir is niet teratogeen bij ratten en konijnen.

#### **Vruchtbaarheid:**

Oraal toegediende valaciclovir had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern**

Microkristallijne cellulose (E460)  
Crospovidon (E1202)

Povidon (E1201)  
Magnesiumstearaat (E470b)

**Film-omhulsel**

Titaniumdioxide (E171)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 400  
Polysorbaat 80 (E433)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

4, 6, 10, 24, 30, 42, 80, 84, 90 and 112 tabletten in transparante PVC/PVdC-aluminium blisters.  
Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal moet worden verwijderd in overeenstemming met lokale voorschriften.

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

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House  
237 Regent's Park Road  
Londen  
N3 3LF  
Verenigd Koninkrijk

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

RVG 102093

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**