

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valaciclovir Bluefish 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller valaciclovirhydroklorid monohydrat motsvarande 500 mg valaciclovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, avlång, filmdragerad tablett. Tabletten är präglad med "V" på ena sidan med "500" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster virus (VZV)- infektioner – herpes zoster

Valaciclovir Bluefish är indicerat för behandling av herpes zoster (bältros) och oftalmologisk zoster hos immunkompetenta vuxna patienter (se avsnitt 4.4).

Valaciclovir Bluefish är indicerat för behandling av herpes zoster hos vuxna, lindrigt eller måttligt immunsupprimerade, patienter (se avsnitt 4.4).

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valaciclovir Bluefish är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor, inklusive
 - behandling av en initial genital herpes hos immunkompetenta patienter
 - återkommande genital herpes hos immunkompetenta och immunsupprimerade patienter
 - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- för behandling och suppression av återkommande okulära HSV-infektioner (se avsnitt 4.4).

Inga kliniska studier har utförts på HSV-infekterade patienter som är immunsupprimerade av andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner

Valaciclovir Bluefish är indicerat som profylax mot CMV-infektion och sjukdom efter organtransplantation hos vuxna och ungdomar (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Varicella zoster virus (VZV)- infektioner – herpes zoster – zoster ophthalmicus

Behandlingen bör inledas snarast möjligt efter diagnos av herpes zoster. Inga data finns tillgängliga om behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter uppkomsten av zoster-utslagen.

Immunkompetenta vuxna

Doseringen hos immunkompetenta patienter är 1000 mg tre gånger dagligen i sju dagar (en total daglig dos om 3000 mg). Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Immunsupprimerade vuxna

Doseringen hos immunsupprimerade patienter är 1000 mg tre gånger dagligen i minst sju dagar (en total daglig dos om 3000 mg) samt i två dagar efter skorpbildning på hudlesionerna. Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Antiviralbehandling rekommenderas för immunsupprimerade patienter som inom en vecka får blåsbildning eller när som helst före full skorpbildning på lesionerna.

Behandling av herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Doseringen är 500 mg Valaciclovir Bluefish två gånger dagligen (en total daglig dos om 1000 mg). Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Vid återkommande episoder bör behandlingstiden vara tre till fem dagar. Vid initiala episoder, som kan vara allvarligare, kan behandlingstiden behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen bör inledas så tidigt som möjligt. Vid återkommande episoder av herpes simplex bör behandlingen helst inledas under prodromalstadiet eller omedelbart då de första tecknen eller symtomen uppträder. Valaciclovir kan förhindra utveckling av lesioner om det tas vid första tecknen och symtom på ett återfall av HSV.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är valaciclovir i dosen 2000 mg två gånger under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas cirka 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Vid denna dosering bör behandlingen inte överskrida en dag, eftersom detta inte har visat sig ge någon extra klinisk nytta. Behandlingen bör inledas vid första symtomet på munsår (t.ex. stickande eller brännande känsla eller klåda).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Vid behandling av HSV hos immunsupprimerade patienter ges 1000 mg två gånger dagligen i minst fem dagar, efter bedömning av svårighetsgraden av det kliniska tillståndet och patientens immunologiska status. Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta bör behandlingen inledas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av utvecklingen av lesionerna rekommenderas.

Suppression av recidiverande herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valaciclovir Bluefish att tas en gång dagligen. En del patienter med mycket frekventa recidiv (≥ 10 /år utan behandling) kan få ytterligare nytta av att dela upp den dagliga dosen på 500 mg (250 mg två gånger dagligen). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör utvärderas igen efter 6 till 12 månaders terapi.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen är 500 mg Valaciclovir Bluefish två gånger dagligen. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). En ny utvärdering av behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

Profylax mot infektioner och sjukdomar orsakade av cytomegalovirus (CMV) hos vuxna och ungdomar (≥12 år)

Doseringen av Valaciclovir Bluefish är 2000 mg fyra gånger dagligen, och ska inledas så snart som möjligt efter transplantationen. Denna dos bör reduceras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingstiden är vanligtvis 90 dagar men kan behöva förlängas hos högriskpatienter.

Speciella patientgrupper

Barn

Effekten av valaciclovir hos barn under 12 år har inte utvärderats.

Äldre

Möjligheten av nedsatt njurfunktion hos äldre måste övervägas, och dosen bör justeras i enlighet med kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas vid administrering av Valaciclovir Bluefish till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas. Dosen av valaciclovir bör reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion, se Tabell 1 nedan.

Hos patienter som står på intermittent hemodialys bör Valaciclovir Bluefish ges efter hemodialysen. Kreatininclearance bör monitoreras ofta, särskilt under tider då njurfunktionen snabbt förändras, t.ex. omedelbart efter njurtransplantation eller stamcellstransplantation. Doseringen av Valaciclovir Bluefish bör justeras i enlighet därmed.

Nedsatt leverfunktion

Studier på vuxna patienter som fått en dos om 1000 mg Valaciclovir Bluefish visar att dosen inte behöver justeras vid lätt eller måttlig cirros (kvarvarande leverfunktion). Farmakokinetiska data för vuxna patienter med avancerad cirros (nedsatt leverfunktion och tecken på shuntning i portakretsloppet) tyder inte på att dosjustering behövs. Den kliniska erfarenheten är dock begränsad. Vid högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

| Terapeutiska indikationer | Kreatinin-clearance (ml/minut) | Dosering av valaciclovir^a |
|--|---------------------------------------|---|
| Varicella-Zoster Virus (VZV)-infektioner | | |
| <i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta och immunsupprimerade vuxna</i> | ≥ 50 | 1000 mg tre gånger dagligen |
| | 30–49 | 1000 mg två gånger dagligen |
| | 10–29 | 1000 mg en gång dagligen |
| | 10 | 500 mg en gång dagligen |
| Herpes simplex virus (HSV)-infektioner | | |
| <i>Behandling av HSV-infektioner</i> | | |
| - immunkompetenta vuxna och ungdomar | ≥ 30 | 500 mg två gånger dagligen |

| Terapeutiska indikationer | Kreatinin-clearance (ml/minut) | Dosering av valaciklovir ^a |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|
| | < 30 | 500 mg en gång dagligen |
| - immunsupprimerade vuxna | ≥ 30 | 1000 mg två gånger dagligen |
| | < 30 | 1000 mg en gång dagligen |
| <i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ endagsbehandling)</i> | ≥ 50 | 2000 mg två gånger under en dag |
| | 30–49 | 1000 mg två gånger under en dag |
| | 10–29 | 500 mg två gånger under en dag |
| | < 10 | En engångsdos om 500 mg |
| <i>Suppression av HSV-infektioner</i> | ≥ 30 | 500 mg en gång dagligen ^b |
| | < 30 | 250 mg en gång dagligen |
| - immunkompetenta vuxna och ungdomar | ≥ 30 | 500 mg två gånger dagligen |
| | < 30 | 500 mg en gång dagligen |
| - vuxna med nedsatt immunförsvar | | |
| Cytomegalovirus (CMV)-infektioner | | |
| <i>CMV-profylax hos vuxna och ungdomar efter transplantation av solida organ</i> | ≥ 75 | 2000 mg fyra gånger dagligen |
| | 50–<75 | 1500 mg fyra gånger dagligen |
| | 25–<50 | 1500 mg tre gånger dagligen |
| | 10–<25 | 1500 mg två gånger dagligen |
| | <10 eller vid dialys | 1500 mg en gång dagligen |

^a För patienter som står på intermittent hemodialys bör dosen ges efter dialysen de dagar patienten får dialys.

^b För HSV-suppression hos immunkompetenta personer som tidigare haft ≥10 recidiv/år kan bättre resultat erhållas med 250 mg två gånger per dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir, aciklovir eller mot några av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hydreringsstatus

Det är viktigt att säkerställa adekvat vätskeintag hos patienter som löper risk för dehydrering, i synnerhet äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir elimineras via njurarna, och därför måste valaciklovir-dosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har ofta en reducerad njurfunktion, och därför måste behovet av dosminskning övervägas för denna patientgrupp. Både äldre patienter samt patienter med nedsatt njurfunktion har en förhöjd risk för neurologiska biverkningar och bör monitoreras

noggrant vad gäller tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner i allmänhet reversibla efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och vid levertransplantation

Det finns inga uppgifter om användningen av höga doser av valaciklovir (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Inga specifika studier med valaciklovir vid levertransplantation har utförts, och därför ska försiktighet iakttas när högre dagliga doser än 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning för behandling av zoster

Det kliniska svaret ska monitoreras noggrant, särskilt hos immunsupprimerade patienter. Intravenös antiviralbehandling ska övervägas när svaret på oral behandling bedöms som otillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs. patienter med engagemang av djupare liggande vävnad, vid utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasculära komplikationer ska ges intravenös antiviralbehandling.

Immunsupprimerade patienter med oftalmisk zoster eller patienter med hög risk för utbredd sjukdom och engagemang av djupare liggande vävnad ska också ges intravenös antiviralbehandling.

Överföring av genital herpes

Patienterna ska rådas att undvika samlag vid pågående symtom, även om antiviralbehandling har inletts. Vid suppressionsbehandling med antiviralt medel reduceras frekvensen av virusöverföring signifikant. En risk för överföring finns dock fortfarande. Förutom behandling med valaciklovir rekommenderas därför att patienterna följer principerna för säker sex.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Det kliniska svaret ska monitoreras noggrant hos dessa patienter. Intravenös antiviralbehandling ska övervägas när svaret på oral behandling inte torde vara tillräckligt.

Användning vid CMV-infektioner

Data om valaciklovirs effekt hos transplanterade patienter (cirka 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t.ex. CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller vid induktionsbehandling med antitymocyoglobulin) tyder på att valaciklovir endast ska användas hos dessa patienter när säkerhetsaspekterna utesluter användning av valganciklovir eller ganciklovir

En hög dos av valaciklovir, som krävs vid CMV-profylax, kan resultera i högre biverkningsfrekvens, inklusive onormala CNS-värden, än dem som observerats vid andra indikationer då lägre doser getts (se avsnitt 4.8). Patienterna ska monitoreras noggrant vad gäller förändringar i njurfunktionen, och dosen justeras därefter (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

DRESS, som kan vara livshotande eller dödliga har rapporterats i samband med valaciklovirbehandling. I samband med att läkemedlet förskrivs till patienter bör de varnas för tecken och symtom samt övervakas noggrant för hudbiverkningar. Om tecken och symtom uppträder som tyder på DRESS uppkommer bör valaciklovir sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Om patienten har utvecklat DRESS vid användningen av valaciklovir, får behandling med valaciklovir inte någonsin återupptas för denna patient.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av valaciklovir med nefrotoxiska läkemedel ska ges med försiktighet, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och kräver regelbunden monitorering av njurfunktionen. Detta gäller samtidig administrering med aminoglykosider, platinumpreparat, kontrastmedel med jod, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen i oförändrad form med urinen via aktiv njurtubulär utsöndring. Efter 1000 mg valaciklovir reducerar cimetidin och probenecid njurclearance och ökar aciklovirs AUC-värde med cirka 25 % respektive 45 %, genom hämning av den aktiva njurutsöndringen av aciklovir. Om cimetidin och probenecid tas samtidigt med valaciklovir ökar aciklovirs AUC-värde med cirka 65 %. Andra läkemedel (inklusive t.ex. tenofovir) som ges samtidigt och som konkurrerar med eller hämmar den aktiva tubulära utsöndringen kan höja halten av aciklovir genom denna mekanism. På liknande sätt kan valaciklovir öka plasmakoncentrationen av den samtidigt administrerade substansen.

Hos patienter som får högre exponering av aciklovir på grund av valaciklovir (t.ex. doser för behandling av zoster eller vid CMV-profylax) måste försiktighet iakttas vid samtidig administrering med läkemedel som hämmar den aktiva njurtubulära utsöndringen.

Ökade AUC-värden i plasma för aciklovir och den inaktiva metaboliten mykofenolatmofetil, ett immunsuppressivt medel som används hos transplanterade patienter, har observerats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar i de maximala koncentrationerna eller AUC-värdena har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil hos friska frivilliga. Den kliniska erfarenheten från användning av denna kombination är begränsad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data om användningen av valaciklovir och en måttlig mängd data om användningen av aciklovir under graviditet finns tillgänglig från graviditetsregistren, där utfallet från gravida kvinnor som utsatts för valaciklovir eller oralt eller intravenöst aciklovir (den aktiva metaboliten av valaciklovir) har dokumenterats; 111 och 1 246 utfall (29 respektive 756 som exponerats under den första trimestern av graviditeten) och erfarenheten efter marknadsintroduktionen tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet. Djurstudier har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan av behandlingen överväger den potentiella risken.

Amning

Aciklovir, den huvudsakliga metaboliten av valaciklovir, utsöndras i bröstmjolk.

Vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas dock inga effekter på nyfödda/spädbarn som ammas, eftersom den dos som intas av barnet är mindre än 2 % av den terapeutiska dosen av intravenöst aciklovir för behandling av neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciklovir ska användas med försiktighet under amning och endast vid kliniskt behov.

Fertilitet

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos råttor som fått en oral dosering. Vid höga parenterala doser av aciklovir sågs testikulär atrofi och påverkan på spermatogenes hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa med valaciklovir, men inga förändringar i spermavärdet, motilitet eller morfologi har rapporterats hos 20 patienter som fått 6 månaders daglig behandling med 400–1000 mg aciklovir.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Hänsyn bör tas till patientens kliniska status och valaciklovirs biverkningsprofil vid bedömning av förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En skadlig effekt på sådana aktiviteter kan inte heller förutsägas av farmakologin hos den aktiva substansen.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats för minst en indikation av patienter som behandlats med valaciklovir i kliniska prövningar var huvudvärk och illamående. Allvarligare

biverkningar som trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt och neurologiska störningar diskuteras närmare i andra avsnitt av dokumentationen.

Nedanstående biverkningar är klassificerade per organsystem och frekvens.

Följande frekvenskategorier används för klassificering av biverkningarna:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Data från kliniska prövningar har använts för att tilldela frekvenskategorierna till biverkningarna, om det i prövningarna fanns tecken på association till valaciklovir.

För biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen, men som inte setts i kliniska prövningar, har en mycket försiktig beräkning av poängvärdet gjorts ("reguladetri") vid tilldelning av frekvenskategori för biverkningen. För biverkningar som efter marknadsintroduktionen identifierats som associerade med valaciklovir, och som observerats i kliniska prövningar, har förekomsten i studien använts vid tilldelning av frekvenskategori för biverkningen. Säkerhetsdatabasen för den kliniska prövningen är baserad på 5 855 patienter som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar som täcker ett flertal indikationer (behandling av herpes zoster, behandling/suppression av genital herpes samt behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

Data efter marknadsintroduktion

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Leukopeni, trombocytopeni, (leukopeni rapporteras främst hos immunsupprimerade patienter).

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar och störningar i centrala perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel

Mindre vanliga: Förvirring, hallucinationer, sänkt medvetandegrad, tremor, agitation

Sällsynta: Ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium

Neurologiska störningar, ibland svåra, kan kopplas till encefalopati och inkluderar förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa biverkningar är i allmänhet reversibla och ses vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4). Hos organtransplanterade patienter som får höga doser (8 g dagligen) valaciklovir som CMV-profylax förekom neurologiska reaktioner mer frekvent än vid de lägre doser som används för andra indikationer.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Kräkningar, diarré

Mindre vanliga: Bukbesvär

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Reversibla ökningar vid leverfunktionstester (t.ex. bilirubin, leverenzymmer).

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag, inklusive fotosensitivitet, pruritus

Mindre vanliga: Urtikaria

Sällsynta: Angioödem

Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Njursmäta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)

Sällsynta: Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (särskilt hos äldre patienter eller hos patienter med nedsatt njurfunktion som får högre doser än de rekommenderade).

Ingen känd frekvens: tubulointerstitiell nefrit

Njursmärtan kan bero på njursvikt.

Intratubulär fällning av aciklovirkristaller i njuren har också rapporterats. Adekvat vätskeintag ska säkerställas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om speciella patientgrupper

Det har förekommit rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos svårt immunsupprimerade patienter, i synnerhet patienter med avancerad HIV-sjukdom, som erhållit höga doser (8 g dagligen) av valaciklovir under längre perioder i kliniska studier.

Dessa upptäckter har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciklovir som har samma underliggande eller rådande tillstånd

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken:

Akut njursvikt och neurologiska symtom, inklusive förvirring, hallucinationer, agitation, sänkt medvetandegrad och koma, har rapporterats hos patienter som fått överdoser av valaciklovir.

Illamående och kräkningar kan också uppträda. Försiktighet ska iakttas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen involverade patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter, som fått upprepade överdoser på grund av att dosen inte justerats korrekt.

Behandling:

Patienter ska noggrant observeras för att upptäcka tecken på toxicitet. Genom hemodialys kan man signifikant påskynda elimineringen av aciklovir från blodet. Därför kan hemodialys övervägas som behandlingsalternativ vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider utom *reverse transcriptase*-hämmare, ATC-kod: J05AB11.

Verkningsmekanism

Valaciklovir, ett antiviralt medel, är L-valinestern av aciklovir. Aciklovir är en ren (guanin) nukleosidanalog.

Valaciklovir metaboliseras snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, förmodligen av enzymet valaciklovirhydrolas.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus med aktivitet *in vitro* mot herpes simplex-virus (HSV) typ 1 och typ 2, varicella zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) och humant herpesvirus 6 (HHV-6). Aciklovir hämmar syntesen av herpesvirus-DNA efter fosforylering till den aktiva trifosfatformen.

Fosforyleringens första fas kräver aktivitet av ett virusspecifikt enzym. När det gäller HSV, VZV och EBV är detta enzym viralt tymidinkinas (TK), som endast finns i virusinfekterade celler. Selektiviteten bibehålls i CMV med fosforylering, åtminstone delvis, medierad genom fosfotransferasgenprodukten UL97. Detta krav på aktivering av aciklovir av ett virusspecifikt enzym förklarar i hög grad dess selektivitet.

Fosforyleringen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) genom cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt viralt DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalog resulterar i obligat terminering av kedjan, syntesen av viralt DNA hejdas och virusreplikationen blockeras.

Farmakodynamisk effekt

Resistens beror vanligtvis på avsaknad av tymidinkinas, vilket resulterar i ett virus som är ytterst missgynnat hos den naturliga värden. Minskad känslighet för aciklovir beskrivits som ett resultat av subtila förändringar hos antingen virustymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen hos dessa varianter liknar vildtypsvirus.

Monitorering av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som fått behandling eller profylax med aciklovir har visat att virus med minskad sensitivitet för aciklovir är extremt sällsynt hos den immunkompetenta värden och hittas endast i mindre vanliga fall hos immunsupprimerade individer, t.ex. organ- eller benmärgstransplanterade mottagare, patienter som genomgår kemoterapi för maligna sjukdomar och människor som infekterats med humant immunbristvirus (HIV).

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella Zoster Virus-infektion

Valaciklovir minskar tiden till smärtfrihet. Behandlingstiden och antalet patienter med zoster-associerad smärta reduceras, inkluderande akut och, hos patienter äldre än 50 år, även post-herpetisk neuralgi. Valaciklovir reducerar risken för okulära komplikationer av oftalmisk zoster.

Intravenös behandling betraktas i allmänhet som standardbehandling av zoster hos immunsupprimerade patienter, men begränsade data tyder på en klinisk nytta av valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos vissa immunsupprimerade patienter, inklusive dem

med cancer i mjukorgan, HIV, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcelltransplanterade patienter.

Herpes Simplex Virus-infektion

Vid användning av valaciklovir för behandling av okulära HSV-infektioner bör gällande behandlingsriktlinjer följas.

Studier av valaciklovir för behandling och suppression av genital herpes har utförts på patienter som samtidigt varit infekterade med både HIV- och HSV i kombination och haft ett median-CD4-värde om >100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1000 mg en gång dagligen för suppression av symtomatiska återfall. Valaciklovir 1000 mg två gånger dagligen för behandling av återfall var jämförbart med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen på varaktigheten av herpes episoden. Valaciklovir har inte studerats på patienter med grav immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-infektioner i huden har dokumenterats. Valaciklovir har visat sig vara effektivt vid behandling av herpes labialis (munsår), mukositet orsakat av kemoterapi eller radioterapi, HSV-reakivering i samband med hudslipning och herpes gladiatorum. Baserat på den historiska erfarenheten av aciklovir tycks valaciklovir vara lika effektivt som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, eczema herpeticum och fingerherpes.

Valaciklovir har visats kunna minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna då det ges som suppressiv behandling och i kombination med säker sex. En dubbelblind, placebokontrollerad studie har utförts på 1 484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par, där ena partnern varit HSV bärare. Resultaten visade på signifikanta minskningar vad gäller risken för överföring; 75 % (symtomatiskt HSV-2-förvärvande), 50 % (HSV-2 serokonversion) och 48 % (totalt HSV-2-förvärvande) för valaciklovir, jämfört med placebo. Bland de patienter som deltog i en understudie om virus-spridning minskade valaciklovir signifikant spridningen med 73 %, jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 för ytterligare information om minskad spridning).

Cytomegalovirus-infektion (se avsnitt 4.4)

CMV-profylax med valaciklovir hos patienter som genomgått organtransplantation (njure, hjärta) minskar risken för akut avstötning av transplantatet, opportunistiska infektioner och andra herpes virusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciklovir för att definiera den optimala terapeutiska behandlingen av patienter som genomgått organtransplantation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten för aciklovir som härstammar från valaciklovir är 3,3–5,5-faldigt större än den som tidigare observerats för oralt aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciklovir väl och snabbt, och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Denna omvandling medieras troligen av ett enzym som isolerats från mänsklig lever, s.k. valaciklovirhydrolas. Biotillgängligheten för aciklovir som härstammar från 1000 mg valaciklovir är 54 %, och detta värde påverkas inte av matintag. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosproportionell. Absorptionens hastighet och omfattning minskar med ökande dos, vilket resulterar i en mindre än proportionell ökning av C_{max} över det terapeutiska dosområdet och en minskad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Skattningen av Aciklovirs farmakokinetiska (FK) parameter efter engångsdoser om 250–2000 mg valaciklovir till friska patienter med normal njurfunktion visas nedan.

| Aciklovirs FK-parameter | | 250 mg (N=15) | 500 mg (N=15) | 1000 mg (N=15) | 2000 mg (N=8) |
|-------------------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| C_{max} | mikrogram/ml | 2,20 ± 0,8 | 3,37 ± 0,95 | 5,20 ± 1,92 | 8,30 ± 1,43 |
| T_{max} | timmar (tim) | 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 | tim.mikrogram/ml | 5,50 ± 0,82 | 11,1 ± 1,75 | 18,9 ± 4,51 | 29,5 ± 6,36 |
|-----|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|

C_{\max} = maximal koncentration; T_{\max} = tid till maximal koncentration; AUC = området under koncentration-tid-kurvan. Värdena för C_{\max} och AUC anger genomsnittlig ± standardavvikelse. Värdena för T_{\max} anger median och spännvidd.

De maximala plasmakoncentrationerna av oförändrat valaciklovir är endast cirka 4 % av de maximala aciklovirnivåerna. De uppträder i genomsnitt 30–100 minuter efter doseringen och ligger vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. Farmakokinetikprofilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter engångsdosering och dosering av multipla doser. Herpes zoster, herpes simplex och HIV-infektion förändrar inte signifikant farmakokinetiken hos valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir, jämfört med friska vuxna. Hos transplanterade patienter som får valaciklovir 2000 mg fyra gånger dagligen är de maximala koncentrationerna av aciklovir likartade eller större än dem hos friska frivilliga som får samma dos. De beräknade dagliga AUC-värdena är uppskattningsvis större.

Distribution

Plasmaproteinbindning för valaciklovir är mycket låg (15 %). Diffusionen till cerebrospinalvätskan, fastställd av AUC-kvoten för cerebrospinalvätskan/plasma är oberoende av njurfunktionen och var cirka 25 % för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och cirka 2,5 % för metaboliten CMMG.

Metabolism

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och L-valin genom intestinal och/eller hepatisk första-passage-metabolism. Aciklovir omvandlas i liten omfattning till metaboliterna 9(karboximetoxi)metylguanin (CMMG) av alkohol och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxi-aciklovir (8-OH-ACV) av aldehydoxidase. Cirka 88 % av den totala kombinerade plasmaexponeringen kan tillskrivas aciklovir, 11 % CMMG och 1 % 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Valaciklovir elimineras via urinen, främst som aciklovir (mer än 80 % av den återvunna dosen) och aciklovirmetaboliten CMMG (cirka 14 % av den återvunna dosen). Metaboliten 8-OH-ACV återfinns endast i små mängder i urinen (<2 % av den återvunna dosen). Mindre än 1 % av den administrerade dosen av valaciklovir återvinns i urin som oförändrat läkemedel. Hos patienter med normal njurfunktion är aciklovirs elimineringshalveringstid i plasma efter både engångsdoser och multipla doser med valaciklovir cirka 3 timmar.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av aciklovir korrelerar med njurfunktionen, och exponeringen för aciklovir ökar med ökad njurfunktionsnedsättning. Hos patienter med terminal njurinsufficiens är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för aciklovir efter administrering av valaciklovir cirka 14 timmar, jämfört med cirka 3 timmar för normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Exponeringen för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och cerebrospinalvätska utvärderades vid steady state efter en multipel dos av valaciklovir till 6 patienter med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/minut, spännvidd 91–144 ml/minut) som fick 2000 mg var 6:e timme och 3 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medel CLcr 26 ml/minut, spännvidd 17–31 ml/minut) som fick 1500 mg var 12:e timme. I såväl plasma som cerebrospinalvätska var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i genomsnitt 2, 4 respektive 5–6 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på att hastigheten på omvandlingen av valaciklovir till aciklovir minskar vid nedsatt leverfunktion, däremot påverkas inte omfattningen av omvandlingen. Aciklovirs halveringstid påverkas inte.

Gravida kvinnor

En studie av farmakokinetiken hos valaciklovir och aciklovir sent i graviditeten tyder på att graviditeten inte påverkar valaciklovirs farmakokinetik.

Överföring i bröstmjöl

Efter oral administrering av 500 mg valaciklovir var de maximala koncentrationerna av aciklovir (C_{max}) i bröstmjöl 0,5–2,3 gånger högre än motsvarande serumkoncentrationer av aciklovir hos modern. Mediankoncentrationen av aciklovir i bröstmjöl var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Om modern får en dos av valaciklovir om 500 mg två gånger dagligen, skulle ett ammande barn exponeras för en daglig oral dos av aciklovir om cirka 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden för elimineringen av aciklovir från bröstmjöl var ungefär densamma som från serum. Valaciklovir i oförändrad form påvisades inte i moderns serum eller bröstmjöl eller i barnets urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor som fått en oral dosering. Valaciklovir var inte teratogent hos råtta eller kanin. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt godkända tester orsakade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin. I tilläggsstudier på råtta observerades avvikelser hos fostret samt toxicitet hos modern vid subkutana doser som gav plasmanivåer av aciklovir om 100 mikrogram/ml (>10-faldigt högre än vid en engångsdos om 2000 mg valaciklovir till patienter med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krospovidon (E1202)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Titandioxid (E171)

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4, 6, 10, 24, 30, 42, 80, 84, 90 och 112 tabletter i PVC/PVdC aluminium-blistertförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26726

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-07-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-08-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-06