

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valaciclovir Mylan 500 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller valaciclovirhydroklorid, hydrat motsvarande 500 mg valaciclovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

500 mg filmdragerad tablett:

Vit till benvit, kapselformad, bikonvex filmdragerad tablett märkt "VC 500" på ena sidan och "G" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner - herpes zoster

Valaciclovir Mylan är indicerat för behandling av herpes zoster (bältros) och oftalmisk zoster hos immunokompetenta vuxna (se avsnitt 4.4).

Valaciclovir Mylan är indicerat för behandling av herpes zoster hos vuxna patienter med lätt eller måttlig immunsuppression (se avsnitt 4.4).

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valaciclovir Mylan är indicerat:

- för behandling av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande:
 - behandling av primärinfektion av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
 - behandling av recidiv av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner hos immunokompetenta vuxna och ungdomar samt i vuxna med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4)

Kliniska studier har inte utförts hos HSV-infekterade patienter vars nedsättning i immunförsvaret beror på andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner:

Valaciclovir Mylan är indicerat för förebyggande behandling mot CMV-infektion och -sjukdom efter transplantation av solida organ hos vuxna och ungdomar (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster och oftalmisk zoster

Patienterna bör tillrådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter diagnos av herpes zoster. Det finns inga data på behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter första zoster-blåsans uppträdande.

Immunkompetenta vuxna

Dosen till immunkompetenta patienter är 1000 mg tre gånger dagligen under sju dagar (3000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1000 mg tre gånger dagligen under minst sju dagar (3000 mg total daglig dos) och under två dagar efter skorbildning av såren. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Hos patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas antiviral behandling då blåsor har bildats inom en vecka eller närhelst före fullständig skorbildning av såren.

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valaciclovir Mylan att tas två gånger dagligen (1000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

För recidiverande skov bör behandlingen pågå under tre till fem dagar. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. För recidiverande herpes simplex-infektioner bör behandlingen helst påbörjas redan i prodromalstadiet eller omedelbart då första tecken eller symtom uppträder. Valaciclovir Mylan kan förhindra blåsutveckling när det tas vid första tecken eller symtom på ett HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är Valaciclovir Mylan 2000 mg två gånger dagligen under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). När denna doseringsregim används bör behandlingen inte överstiga en dag, eftersom det har visats att detta inte bidrar med ytterligare klinisk nytta. Behandlingen ska påbörjas vid det tidigaste symtomet på munsår (t ex stickningar, kliande eller sveda).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvar är dosen 1000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar efter utvärdering av allvarlighetsgraden av det kliniska tillståndet och patientens immunologiska status. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta ska behandlingen startas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling rekommenderas

Profylax mot cytomegalovirus (CMV)-infektion och -sjukdom hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen av Valaciclovir Mylan är 2000 mg fyra gånger dagligen. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingstiden ska vanligen vara 90 dagar, men kan behöva förlängas hos högriskpatienter.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Valaciclovir Mylan hos barn yngre än 12 år har inte fastställts.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion nedan). Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när Valaciclovir Mylan ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Valaciclovirdosen bör minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion som visas i tabell 1 nedan.

Hos patienter på intermittent hemodialys bör valaciclovirdosen ges efter att hemodialysen har utförts. Kreatininclearance bör kontrolleras ofta, speciellt under perioder när njurfunktionen förändras snabbt, t.ex. omedelbart efter njurtransplantation eller engraftment. Doseringen av Valaciclovir Mylan ska justeras därefter.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciclovirdos på 1000 mg hos vuxna patienter visar att dosjustering inte krävs hos patienter med lätt eller måttlig cirros (bibehållen syntesfunktion hos levern). Farmakokinetiska data från vuxna patienter med avancerad cirros (försämrade syntesfunktion hos levern och tecken på shuntning från porta till systemkretsloppet) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är dock begränsad. För högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Terapeutisk indikation	Kreatininclearance (ml/min)	Valaciclovir-dosering ^a
Varicella-Zoster Virus (VZV)-infektioner		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i>	≥ 50 30 till 49 10 till 29 <10	1000 mg tre gånger dagligen 1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen 500 mg en gång dagligen
Herpes Simplex Virus (HSV)-infektioner		
<i>Behandling av HSV- infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ 1-dagsregim)</i>	≥ 50 30 till 49 10 till 29 <10	2000 mg två gånger på en dag 1000 mg två gånger på en dag 500 mg två gånger på en dag 500 mg singeldos
<i>Suppression av HSV- infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg en gång dagligen ^b 250 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg två gånger dagligen
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV- profylax till vuxna och ungdomar som fått transplantation av solida organ</i>	≥ 75 50 till < 75 25 till < 50 10 till < 25 <10 eller på dialys	2000 mg fyra gånger dagligen 1500 mg fyra gånger dagligen 1500 mg tre gånger dagligen 1500 mg två gånger dagligen 1500 mg en gång dagligen

^a För patienter på intermittent hemodialys: under dialysdagarna ska dosen ges efter dialys.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller aciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

DRESS, som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med valaciklovirbehandling. Vid förskrivningstillfället ska patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppträder, bör behandling med valaciklovir upphöra omedelbart och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av valaciklovir får behandling med valaciklovir inte någonsin återupptas för denna patient.

Hydreringsstatus

Var noggrann med att säkerställa adekvat vätskeintag hos patienter som löper risk för uttorkning, särskilt hos äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njurarna, därför ska valaciklovirdosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt sämre njurfunktion och behovet av dosreducering bör därför beaktas i denna patientgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk för utveckling av neurologiska biverkningar och bör övervakas noga avseende tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen har dessa reaktioner vanligen varit reversibla när behandlingen sätts ut (se avsnitt 4.8).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data på användning av högre valaciklovirdoser (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts och därför ska försiktighet iakttas när dagliga doser över 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning vid zosterbehandling

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling bedöms vara otillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med engagemang av inre organ, utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasikulära komplikationer bör behandlas med intravenös antiviral terapi.

Vidare bör patienter med nedsatt immunförsvar med oftalmisk zoster eller de som har en hög risk för utbredning av sjukdom och engagemang av inre organ behandlas med intravenös antiviral terapi.

Överföring av genital herpes

Patienter bör tillrådas att undvika samlag vid symtom även om behandling med ett antiviralt medel har inletts. Under suppressiv behandling med antivirala medel är frekvensen av virus spridning påtagligt reducerad. Risken för smittoöverföring är dock fortfarande möjlig. Utöver behandlingen med valaciklovir rekommenderas därför att patienter tillämpar säkrare sexvanor.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant hos dessa patienter. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling förväntas vara otillräckligt.

Användning i CMV-infektioner

Effektdata för valaciklovir från transplanterade patienter (ca 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t ex CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller användningen av induktionsbehandling med anti-tymocytglobulin) tyder på att valaciklovir endast bör användas hos dessa patienter när användningen av valganciklovir eller ganciklovir är utesluten p.g.a. säkerhetsproblem.

De höga doser valaciklovir som krävs för CMV-profylax kan leda till mer frekventa biverkningar, inklusive CNS-avvikelser, än lägre doser avsedda för andra indikationer (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas noga avseende förändringar i njurfunktionen och doseringen bör anpassas därefter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Valaciclovir och nefrotoxiska läkemedel bör kombineras med försiktighet, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och förutsätter regelbunden kontroll av njurfunktion. Detta gäller vid samtidig administrering av aminoglykosider, organiska platinumföreningar, jodbehandlade kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos av 1000 mg valaciclovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ca 25% och ökar AUC för aciklovir med ca 45% genom hämning av den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciclovir ökar AUC för aciklovir med ca 65%. Samtidig administrering av andra läkemedel (t.ex. tenofovir) som konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirs koncentrationer genom denna mekanism. På likartat sätt kan administreringen av valaciclovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som exponeras för högre aciklovidoser genom valaciclovir (t ex vid doser avsedda för zosterbehandling eller CMV-profylax), ska försiktighet iakttas under samtidig behandling med läkemedel som hämmar aktiv renal tubulär sekretion.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar av maximala koncentrationer eller AUC-värden har observerats vid samtidig administrering av valaciclovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Den kliniska erfarenheten av denna kombination är begränsad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data på användningen av valaciclovir och en medelstor mängd data på användningen av aciklovir under graviditet finns från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciclovir eller för peroral eller intravenös aciklovir (den aktiva metaboliten av valaciclovir). Data från 111 respektive 1246 graviditeter (varav i 29 respektive 756 fall har exponeringen skett under första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknadsgodkännande tyder inte på någon missbildning eller foster- /neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte på reproduktionstoxicitet för valaciclovir (se avsnitt 5.3). Valaciclovir bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Aciklovir, huvudmetaboliten av valaciclovir, utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av valaciclovir förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet exponeras för är mindre än 2% av den terapeutiska dosen av aciklovir vid intravenös behandling av neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciclovir bör användas med försiktighet under amning och endast när det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Valaciclovir påverkar inte fertiliteten hos råttor som doserats per oralt. Vid höga parenterala aciklovidoser har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa, men efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400 - 1000 mg aciklovir har inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi av spermerna rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Valaciclovir Mylan bör beaktas vid bedömning

av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Någon begränsande effekt på dessa aktiviteter förväntas inte baserat på den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som i kliniska prövningar behandlats med valaciclovir för åtminstone en indikation var huvudvärk och illamående. Allvarligare biverkningar såsom trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt, neurologiska sjukdomar och DRESS (se avsnitt 4,4) diskuteras mer detaljerat i andra avsnitt av denna information.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.

Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Inte känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data)

Data från kliniska prövningar har använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategorier om det i studien finns bevis som tyder på ett samband med valaciclovir.

För biverkningar som identifierats från erfarenhet efter marknadsgodkännande, men som inte observerats i kliniska prövningar, har en lågt räknad ("rule of three") frekvens av biverkningar använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategori. För biverkningar som identifierats efter marknadsgodkännande och som förknippats med valaciclovir, och observerats i kliniska prövningar, har biverkningsincidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen omfattar 5855 personer som exponerats för valaciclovir i kliniska prövningar vilka täcker flera indikationsområden (behandling av herpes zoster, behandling av genital herpes och behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mag-tarmkanalen	
Vanliga	Illamående

Data efter marknadsgodkännande

Blodet och lymfsystemet	
mindre vanliga	Leukopeni, trombocytopeni Leukopeni har främst rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.
Immunsystemet	
sällsynta	Anafylaxi
Psykiska störningar	
mindre vanliga	Förvirring, hallucinationer, agitation
sällsynta	Psykotiska symtom, delirium
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	Yrsel
mindre vanliga	Medvetandesänkning, tremor
sällsynta	Ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma. Neurologiska störningar, ibland svåra, kan

	förknippas med encefalopati och omfattas av förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa biverkningar är i allmänhet reversibla och ses vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter med predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4). Hos organtransplanterade patienter som får höga doser (8000 mg dagligen) Valaciclovir Mylan för CMV-profylax förekom neurologiska reaktioner oftare jämfört med lägre doser som används vid andra indikationer.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
mindre vanliga	Dyspné
Mag-tarmkanalen	
vanliga	Kräkningar, diarré
mindre vanliga	Magbesvär
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	Reversibel ökning av leverfunktionsvärden (t ex bilirubin, leverenzymmer).
Hud och subkutan vävnad	
vanliga	Hudutslag inklusive fotosensibilitet, pruritus
mindre vanliga	Urtikaria.
sällsynta	Angioödem.
ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systematiska symptom (DRESS) (se avsnitt 4.4).
Njurar och urinvägar	
mindre vanliga	Njursmärta, hematuri (ofta förknippad med andra njurbesvär)
sällsynta	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med högre doser än de rekommenderade doserna). Njursmärta kan förknippas med njursvikt. Intratubulär utfällning av aciklovirkristaller i njurarna har också rapporterats. Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tilläggsinformation angående särskilda patientgrupper

Det finns rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med gravt nedsatt immunförsvar, speciellt de med avancerad hiv-sjukdom, som i kliniska prövningar erhållit höga doser (8000 mg dagligen) valaciclovir under längre perioder. Sådana komplikationer har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciclovir men har samma underliggande eller samverkande 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 via;

Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala,
webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Akut njursvikt och neurologiska symtom inklusive förvirring, hallucinationer, agitation, medvetandesänkning och koma har rapporterats hos patienter som fått överdoser av valaciklovir. Illamående och kräkningar kan också inträffa. Försiktighet måste iaktas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen gällde personer med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fick upprepade överdoser på grund av att dosen inte minskades på erforderligt sätt.

Behandling

Patienter ska observeras noggrant för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som behandlingsalternativ vid symtomgivande överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare
ATC-kod: J05AB11

Verkningsmekanism

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

Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, troligtvis genom inverkan av ett enzym som kallas valaciklovirhydrolas.

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

Det första steget av fosforyleringen kräver en virusspecifik enzymaktivitet. I fallet med HSV, VZV och EBV är detta enzym den virala tymidinkinasen (TK), som bara närvarar i virusinfekterade celler. Selektivitet bibehålles i CMV med fosforyleringen, åtminstone i den del som medieras genom fosfotransferas genprodukten UL97. Kravet på virusspecifik enzymaktivering för aciklovir förklarar till stor del dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) av cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt virus DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalogue leder till påtvingat kedjeavbrott, hämmar virusets DNA-syntes och blockerar därmed virusreplikationen.

Farmakodynamiska effekter

Resistens mot aciklovir beror vanligen på en tymidinkinasdefekt fenotyp som resulterar i ett virus som missgynnas i den naturliga värden. Nedsatt känslighet för aciklovir har beskrivits som ett resultat av subtila förändringar i antingen viralt tymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen av dessa varianter liknar den hos vildtypen av viruset.

Kontroll av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus med reducerad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värdar och att det endast påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t ex organ- eller benmärgstransplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom och hivinfekterade personer.

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella zoster virusinfektion

Valaciclovir Mylan påskyndar smärtlindringen: det minskar durationen av smärtan och andelen patienter med zosterrelaterad smärta, som innefattar akut- och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valaciclovir Mylan reducerar risken för ögonkomplikationer av oftalmisk zoster.

Intravenös behandling anses i allmänhet som standardbehandling av zoster för patienter med nedsatt immunförsvar. Begränsade data pekar emellertid på en klinisk nytta med valaciclovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos en del patienter med nedsatt immunförsvar, inklusive de med solid cancer, hiv, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

Herpes simplex virusinfektion

Behandling av okulära HSV-infektioner med valaciclovir bör ges i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer.

Studier med valaciclovir vid behandling av genital herpes utfördes hos patienter som hade en samtidig infektion av hiv och HSV med ett medianvärde av CD4-tal över 100 celler/mm³. Valaciclovir 1000 mg två gånger dagligen för behandling av recidiv var jämförbar med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen på herpesskovets varaktighet. Valaciclovir har inte studerats på patienter med svår immunbrist.

Valaciclovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciclovir har visats vara effektiv vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosittill följd av kemoterapi eller strålbehandling, HSV-reakivering vid kirurgisk ansiktsbehandling och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir tycks valaciclovir vara lika effektiv som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpesekssem och herpetisk infektion i fingerpulpan (herpetisk whitlow).

Valaciclovir har visats minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna i kombination med säkrare sexvanor. En dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes med 1484 heterosexuella, immunokompetenta vuxna par med motsatta status gällande HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för transmission: 75% (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50% (HSV-2-serokonversion) och 48% (total förvärvad HSV-2-infektion) för valaciclovir jämfört med placebo. Bland dem som deltog i en substudie för att studera virusutsöndring har valaciclovir signifikant minskat utsöndringen med 73% jämfört med placebo (se avsnitt 4.4. för ytterligare information om transmissionreducering).

Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.4)

CMV-profylax med valaciclovir till patienter som får transplantation av solida organ (njure, hjärta) minskar förekomsten av akut avstötning, opportunistiska infektioner och andra herpes virusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciclovir för att definiera det optimala terapeutiska omhändertagandet av organtransplanterade patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciclovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten av aciklovir från valaciclovir är ca 3,3-5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt administrerat aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciclovir väl och snabbt och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Omvandlingen medieras förmodligen av ett enzym som isolerats från humanlever och som kallas valaciclovir hydrolas. Biotillgängligheten av aciklovir från 1000 mg valaciclovir är 54% och minskas inte med föda. Valaciclovirs farmakokinetik är inte dosberoende. Hastigheten och graden av absorptionen minskar med stegrad dos vilket leder till en mindre än proportionell ökning av C_{max} inom det terapeutiska intervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Uppskattade farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciclovir till friska personer med normal njurfunktion redovisas nedan.

Aciklovir PK-parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	Mikrog/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	Timmar (h)	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	Mikrog.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maximal koncentration; T_{max} = tiden till maximal koncentration; AUC = area under koncentration-tidskurva. Värderna för C_{max} och AUC anger medelvärdet ± standardavvikelse. Värderna för T_{max} anger medianen och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer för oförändrat valaciklovir är bara 4% av maximala nivåer för aciklovir, förekommer i median 30 till 100 minuter efter dosering och är vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter singel- och upprepad dos. Herpes zoster-, herpes simplex- och hivinfektion ändrar inte väsentligen farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos de som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen är maximala koncentrationer av aciklovir lika eller högre än de koncentrationer hos friska frivilliga som tar samma dos. De beräknade dagliga värdena på AUC är väsentligen större.

Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (15%). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), som är oberoende av njurfunktionen, bestämdes genom kvoten av CSF/AUC i plasma och var ca 25% för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5% för metaboliten CMMG.

Biotransformation

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och L-valin genom första passage metabolismen i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9-(karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) genom alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) genom aldehydoxidase. Ca 88% av den totala exponeringen i plasma kan tillskrivas aciklovir, 11% CMMG och 1% 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450-enzym.

Elimination

Valaciklovir elimineras i urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80% av återvunnen dos) och aciklovirmetaboliten CMMG (ca 14% av återvunnen dos). Bara liten mängd av metaboliten 8-OH-ACV detekteras i urinen (<2% of återvunnen dos). Mindre än 1% av den givna valaciklovirdosen återvinns i urinen som oförändrat läkemedel. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir efter både enkel- och upprepad dosering med valaciklovir omkring 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen för aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen av aciklovir ökar med sämre njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för aciklovir efter valacikloviradministrering omkring 14 timmar, jämfört med omkring 3 timmar för normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) utvärderades vid steady-state efter upprepad dosering av valaciklovir till 6 personer med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/min, intervallet 91-144 ml/min) som fick 2000 mg var 6:e timme och 3 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medelvärde av CL_{Cr} 26 ml/min, intervall 17-31 ml/min) som fick 1500 mg var 12:e timme. I plasma såväl som i CSF, 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 vid nedsatt leverfunktion minskar den hastighet med vilken valaciklovir omvandlas till aciklovir men inte graden av omvandlingen. Halveringstiden av aciklovir påverkas inte.

Graviditet

En farmakokinetikstudie med valaciklovir och aciklovir under sen graviditet visar att graviditet inte påverkar valaciklovirs farmakokinetik.

Utsöndring i bröstmjöl

Efter oral administrering av en dos på 500 mg valaciklovir, varierade de maximala koncentrationerna (C_{max}) av aciklovir i bröstmjöl mellan 0,5 och 2,3 gånger de motsvarande serumkoncentrationerna av aciklovir hos modern. Mediankoncentrationen av aciklovir i bröstmjöl var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med en valaciklovidos till modern på 500 mg två gånger dagligen skulle det ammande barnet exponeras för en daglig oral aciklovidos på ca 0,61 mg/kg/dag. Aciklovirs eliminationshalveringstid från bröstmjöl är jämförbar med den från serum. Oförändrat valaciklovir har inte detekterats i serum hos modern, bröstmjöl eller urin från spädbarnet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten i han- och honråttor vid oral dosering.

Valaciklovir var inte teratogent i råttor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt erkända tester framkallar inte teratogena effekter hos råttor och kaniner. I tilläggsstudier på råttor sågs fostermissbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger aciklovirplasmanivåer på 100 mikrog/ml (>10 gånger högre än 2000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa
krospovidon
povidon
magnesiumstearat

Dragering:

Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)
Hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedlet kräver inga speciella förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVdC-aluminiumfolieblister i förpackningar om 10, 21, 24, 30, 42, 60, 90, 100, 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 230 33
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25490

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-07-03 / 2013-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-21