

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valaciclovir Orion 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller valaciklovirhydrokloridhydrat motsvarande 500 mg valaciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, filmdragerad, kapselformad tablett 18,4x7,2 mm med brytskåra på båda sidor, märkt "F" på ena sidan samt "9" och "3" på andra sidan
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Valaciklovir är indicerat för behandling av *herpes zoster* (bältros) och oftalmisk *zoster* hos immunkompetenta vuxna (se avsnitt 4.4).

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

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valaciklovir är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande:
 - behandling av förstagångsepisod 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
 - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar.
- för behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och hos 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

Valaciklovir 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 administreringssätt

Dosering

Varicella-zostervirus (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 infektionsdebut med *herpes zoster*-utslag.

Immunkompetenta vuxna

Dosen till immunkompetenta patienter är 1 000 mg tre gånger per dygn under 7 dygn (total dygnsdos är 3 000 mg). Dosen bör reduceras med hänsyn till kreatininclearance (se avsnittet Nedsatt njurfunktion nedan).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1 000 mg tre gånger per dygn i minst 7 dygn (total dygnsdos 3 000 mg) och i 2 dygn efter skorbildning på lesionerna. Dosen bör reduceras med hänsyn till kreatininclearance (se avsnittet Nedsatt njurfunktion nedan).

Hos patienter med nedsatt immunförsvar föreslås antiviral behandling för patienter som inom en vecka uppvisar blåsbildning eller när som helst före fullständig skorbildning på lesionerna.

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg valaciklovir som tas två gånger per dygn (total dygnsdos är 1 000 mg). Dosen bör reduceras med hänsyn till kreatininclearance (se avsnittet Nedsatt njurfunktion nedan).

Vid recidiverande skov bör behandlingen pågå i 3–5 dagar. Vid behandling av förstagångsepisoder, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva utökas till 10 dagar. Behandling bör påbörjas så tidigt som möjligt. Vid återkommande skov av *herpes simplex* bör detta helst ske under den prodromala fasen eller omedelbart då de första tecknen eller symtomen uppträder. Valaciklovir kan förebygga att lesioner utvecklas då det tas vid första tecken eller symptom på ett HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid *herpes labialis* (munsår) är valaciklovir 2 000 mg två gånger dagligen i en dag en effektiv behandling för vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos ska minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). När denna doseringsregim följs bör behandlingstiden inte överskrida en dag, eftersom det visats att detta inte innebär någon ytterligare behandlingsfördel. Behandlingen bör påbörjas vid första symptom på munsår (som stickningar, klåda eller brännande känsla).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvar är doseringen 1 000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar, enligt bedömning av det kliniska tillståndets svårighetsgrad och immunologisk status hos patienten. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till 10 dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. Denna dos ska minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk fördel bör behandlingen påbörjas inom 48 timmar. Noggrann uppföljning av hur lesionerna utvecklas rekommenderas.

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Doseringen med valaciklovir är 500 mg och tas en gång dagligen. För vissa patienter med täta recidiv (≥ 10 /år utan behandling) kan det innebära ytterligare fördelar att den dagliga dosen om 500 mg delas

upp och tas vid två doseringstillfällen (250 mg två gånger dagligen). Denna dos ska minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Nytt ställningstagande till behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Doseringen för valaciklovir är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos ska minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Nytt ställningstagande till behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

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

Doseringen för valaciklovir är 2 000 mg fyra gånger per dag som påbörjas så snart som möjligt efter genomförd transplantation. Denna dos ska minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingstiden är vanligtvis 90 dagar, men utökad behandlingstid kan krävas hos högriskpatienter.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Effekten av valaciklovir har inte utvärderats hos barn under 12 års ålder.

Äldre

Möjligheten att njurfunktionsnedsättning uppträder hos äldre måste beaktas och dosen bör anpassas därefter (se Nedsatt njurfunktion nedan). Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när valaciklovir administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Dosen valaciklovir ska minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion enligt vad som anges i tabell 1 nedan.

Hos patienter med intermittent hemodialys bör valaciklovidosen administreras efter att hemodialys har utförts. Kreatininclearance bör kontrolleras ofta, särskilt under perioder då njurfunktionen ändras snabbt t ex direkt efter njurtransplantation eller engraftment. Dosen valaciklovir bör anpassas i förhållande till detta.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en 1 000 mg dos valaciklovir hos vuxna patienter visar att dosanpassning inte krävs hos patienter med lätt eller måttlig cirros (bibehållen syntesfunktion hos levern). Farmakokinetiska data hos vuxna patienter med långt framskriden cirros (försämrade syntesfunktion hos levern och tecken på portosystemisk shuntning) antyder inte att dosen behöver anpassas; den kliniska erfarenheten är dock begränsad. Beträffande högre doser (4 000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatinin-clearance (ml/min)	Valaciklovir dosering ^a
<i>Varicella-zoster (VZV)-virusinfektioner</i>		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i>	≥ 50	1 000 mg tre gånger dagligen
	30 till 49	1 000 mg två gånger dagligen
	10 till 29	1 000 mg en gång dagligen
	< 10	500 mg en gång dagligen

<i>Herpes simplex (HSV)-virusinfektioner</i>		
<i>Behandling av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30	500 mg två gånger dagligen
	< 30	500 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30	1 000 mg två gånger dagligen
	< 30	1 000 mg en gång dagligen
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ 1-dagsregim)</i>	≥ 50	2 000 mg två gånger under en dag
	30 to 49	1 000 mg två gånger under en dag
	10 to 29	500 mg två gånger under en dag
	< 10	500 mg singeldos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30	500 mg en gång dagligen ^b
	< 30	250 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30	500 mg två gånger dagligen
	< 30	500 mg en gång dagligen
<i>Cytomegalovirus (CMV)-infektioner</i>		
<i>CMV-profylax till vuxna och ungdomar som fått transplantation av solida organ</i>	≥ 75	2 000 mg fyra gånger dagligen
	50 till <75	1 500 mg fyra gånger dagligen
	25 till <50	1 500 mg tre gånger dagligen
	10 till <25	1 500 mg två gånger dagligen
	<10 eller vid dialys	1 500 mg en gång dagligen

^a För patienter med intermittent hemodialys bör dosen ges efter dialys under dialysdagarna.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir 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 dödliga, har rapporterats i samband med användning av valaciklovir. 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 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.

Hydreringsstatus

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

Användning vid nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njuren, valaciklovirdosen bör därför reduceras för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Eftersom äldre patienter ofta har nedsatt njurfunktion ska behovet av dosreduktion övervägas för denna patientgrupp. Äldre och patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk för att utveckla neurologiska biverkningar och dessa patienter ska följas noga för att upptäcka tecken på sådana effekter. I de fall som rapporterats var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data beträffande användning av högre valaciklovirdoser (4 000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts, och försiktighet ska därför iaktas vid administrering av dygnsdoser högre än 4 000 mg valaciklovir till dessa patienter.

Användning vid behandling av herpes zoster

Det kliniska svaret ska följas noga, detta gäller särskilt patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral behandling bör övervägas om svaret efter oral behandling inte bedöms vara tillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med visceral inblandning, utspridd herpes zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovaskulära 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 avrådas från att ha samlag så länge symtomen kvarstår även om behandling med ett antiviralt medel påbörjats. Under suppressionsbehandling med antivirala medel är frekvensen av virusutsöndring signifikant minskad. Det finns fortfarande risk för virusöverföring. Utöver behandling med valaciklovir bör patienter se till att använda sig av metoder för säkert sex.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Det kliniska svaret ska följas noga hos dessa patienter. Intravenös antiviral behandling bör övervägas om behandlingssvaret efter oral behandling sannolikt inte kommer att vara tillräckligt.

Användning vid CMV-infektioner

Data avseende valaciklovirs effekt hos patienter som genomgått transplantation (~200) där hög risk för CMV-sjukdom föreligger (t ex CMV-positiv donator/mottagare eller vid användning av antitymocytglobulin-inducerande terapi) antyder att valaciklovir endast ska användas i denna patientgrupp då användning av valganciklovir eller ganciklovir av säkerhetsskäl är uteslutet.

Höga doser valaciklovir som krävs för profylax mot CMV kan resultera i en högre biverkningsfrekvens, inkluderande CNS-abnormalitet, jämfört med vad som ses vid lägre dos och vid andra indikationer (se avsnitt 4.8). Patienternas njurfunktion bör övervakas noga och vid behov ska dosen ändras (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig behandling med valaciklovir och nefrotoxiska läkemedel ska stor försiktighet iaktas, i synnerhet hos personer med nedsatt njurfunktion. Regelbunden övervakning av njurfunktionen är nödvändig. Detta gäller vid samtidig administrering av aminoglykosider, organiska platinasubstanser, joderade kontrasmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir utsöndras huvudsakligen i oförändrad form i urinen via aktiv sekretion i njurtubuli. Efter en dos om 1 000 mg valaciklovir, cimetidin och probenecid minskas valaciklovirs renala clearance och AUC för aciklovir ökar med 25% respektive 45%, detta sker genom att den aktiva njursekretionen av aciklovir hämmas. Cimetidin och probenecid som togs tillsammans med valaciklovir ökade aciklovirs AUC med ca 65%. Andra läkemedel (såsom tenofovir) som administreras samtidigt och som konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär utsöndring kan öka koncentrationerna av aciklovir genom denna mekanism. På samma sätt kan valacikloviradministrering öka plasmakoncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen.

Hos patienter som får en högre aciklovirexponering från valaciklovir (t ex vid doser för herpes zoster-behandling eller CMV-profylax) krävs försiktighet under samtidig behandling med läkemedel som hämmar aktiv tubulär sekretion.

Ökning i plasma-AUC för aciklovir och för den aktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunsuppressivum som används för patienter som genomgått transplantation, har visats när läkemedlen administrerats samtidigt. Inga ändringar avseende maximal plasmakoncentration eller AUC sågs när mykofenolatmofetil och valaciklovir gavs samtidigt till friska försökspersoner. Det finns endast begränsad klinisk erfarenhet från samtidig användning av denna läkemedelskombination.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data avseende användning av valaciklovir och en måttlig mängd data avseende användning av aciklovir under graviditet finns tillgängliga från födelseregister (där utgången av graviditeter hos kvinnor som exponerats för valaciklovir alternativt oralt eller intravenöst givet aciklovir, den aktiva metaboliten till valaciklovir, dokumenterats); 111 respektive 1 246 fall (29 respektive 756 exponerades under graviditetens första trimester) och erfarenhet efter marknadsföringen antyder inte förekomst av missbildningar eller toxicitet hos foster/nyfödda. Resultat från djurstudier visar inte reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir ska endast användas under graviditet om de potentiella behandlingsfördelarna överväger de potentiella riskerna.

Amning

Aciklovir, den huvudsakliga metaboliten till valaciklovir, går över i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas dock inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet får i sig 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 i samband med amning och endast då det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten i studier på råttor som fick orala doser. Vid höga parenterala doser med aciklovir har testikelatrofi och aspermatogenes setts hos råttor och hund. Inga fertilitetsstudier utfördes på människa med valaciklovir, man såg dock inga skillnader i spermieantal, -motilitet eller -morfologi hos 20 patienter efter 6 månaders daglig behandling med 400 till 1 000 mg aciklovir.

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 tillstånd och biverkningsprofilen för valaciklovir bör beaktas då patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner bedöms. En skadlig effekt på dessa aktiviteter kan inte förutsägas utifrån den aktiva substansens farmakologiska egenskaper.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningar som rapporterats vid minst en indikation och av patienter som behandlats med valaciklovir i kliniska studier är huvudvärk och illamående. Allvarligare biverkningar, såsom

trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytiskt uremisyndrom, akut njursvikt, neurologiska besvär och DRESS (se avsnitt 4.4), diskuteras mer detaljerat i andra textavsnitt.

Biverkningar redovisas nedan efter organsystem och frekvens.

De frekvenskategorier som används för klassificering av biverkningar är:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Data från kliniska studier har använts vid indelning i biverkningsfrekvensintervall i de fall då det i studien fanns belägg för ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som rapporterats efter marknadsföring, men som inte setts i kliniska studier, har det mest strikta värdet använts vid bedömningen då man valt frekvensintervall för en biverkan. För biverkningar som identifierats ha ett samband med valaciklovir från erfarenhet efter marknadsföringen och som även rapporterats i kliniska studier har incidensen i studien använts vid frekvensklassificering. Den kliniska prövningsdatabasen omfattar 5 855 personer som exponerats för valaciklovir i kliniska studier som omfattar flera indikationer (behandling av herpes zoster, behandling/suppression av genital herpes och behandling av herpes labialis.)

Data från kliniska studier

Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	huvudvärk
Magtarmkanalen	
Vanliga:	illamående

Post Marketing Data

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	leukopeni, trombocytopeni
Leukopeni har huvudsakligen rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.	
Immunsystemet	
Sällsynta:	anafylaxi
Psykiska störningar	
Vanliga:	yrsel
Mindre vanliga:	förvirring, hallucinationer, nedsatt medvetande, tremor, agitation
Sällsynta:	ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium
Neurologiska besvär, ibland svåra, kan vara kopplade till encefalopati och inkludera förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa händelser är i allmänhet reversibla och ses vanligtvis hos patienter med njurfunktionsnedsättning eller där andra predisponerande faktorer förekommer (se avsnitt 4.4). Hos patienter som genomgått organtransplantation och som får höga doser (8000 mg dagligen) av valaciklovir vid CMV-profylax, förekom neurologiska reaktioner mer frekvent jämfört med då lägre doser användes vid andra indikationer.	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga:	kräkningar, diarré
Mindre vanliga:	obehag i buken
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	reversibel stegring vid leverfunktionstest (t ex bilirubin, leverenzym).

Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	utslag inkluderande 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:	njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)
Sällsynta:	njurfunktionsnedsättning, akut njursvikt (särskilt hos äldre patienter eller hos patienter med njurfunktionsnedsättning som får högre doser än de rekommenderade).
Ingen känd frekvens:	tubulointerstitiell nefrit
Njursmärta kan vara förenad med njursvikt. Intratubulär precipitation av aciklovirkristaller i njuren har även rapporterats. Det bör kontrolleras att vätskeintaget är tillräckligt under behandlingen (se avsnitt 4.4).	

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Det har förekommit rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med svår immunfunktionsnedsättning, särskilt de med långt framskriden HIV-sjukdom, som fått höga doser (8000 mg dagligen) av valaciklovir under utökade behandlingsperioder i kliniska studier. Dessa fynd har även gjorts hos patienter som inte behandlats med valaciklovir men haft samma bakomliggande eller samtidiga 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och 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 uppträda. Försiktighet måste iakttas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen utgjordes av personer med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fått upprepade överdoser på grund av att dosen inte hade reducerats på lämpligt sätt.

Behandling

Patienter ska observeras noggrant med avseende på tecken på toxicitet. Hemodialys påskyndar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett behandlingsalternativ vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, Nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATC-kod: J05AB11

Verkningsmekanism

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

Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, troligtvis genom det enzym som kallas för valaciklovirhydrolas.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus med aktivitet in vitro mot *herpes simplexvirus* (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 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 genom ett virusspecifikt enzym förklarar till stor del selektiviteten.

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 virusreplikeringen blockeras därigenom.

Farmakodynamisk effekt

Resistans mot aciklovir beror vanligtvis på en tymidinkinasdefekt fenotyp, som resulterar i ett virus som är missgynnat hos den naturliga värden. Minskad känslighet för aciklovir har beskrivits till följd av mindre förändring av antingen virusets tymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen hos dessa virusvarianter liknar den hos vilda stammar av viruset.

Uppföljning av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus minskad känslighet för aciklovir är extremt sällsynt hos den immunkompetenta värden och påträffas i sällsynta fall hos individer med kraftigt nedsatt immunförsvar som organ- eller benmärgstransplanterade patienter, patienter som får cytostatika för maligna sjukdomar och personer som infekterats med humant HIV.

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella-zoster-virusinfektion

Valaciklovir påskyndar att smärtan försvinner: det minskar durationen och andelen patienter med smärta vid herpes zoster som omfattar akut- och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valaciklovir minskar risken för ögonkomplikationer vid oftalmisk zoster.

Intravenös behandling anses generellt utgöra standardterapi vid behandling av herpes zoster hos patienter med nedsatt immunförsvar; begränsade data antyder dock en klinisk fördel med valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar, vilket inkluderar de med cancer i kroppsorgan, HIV, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och patienter som genomgått stamcellstransplantation.

Herpes simplex-virusinfektion

Valaciklovir ska ges enligt aktuella behandlingsriktlinjer vid okulär HSV-infektion.

Studier med valaciklovirbehandling och suppression vid genital herpes utfördes hos patienter med samtidig HIV/HSV-infektion med ett CD4 medianvärde på > 100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg

som gavs två gånger dagligen var bättre än 1 000 mg en gång dagligen vid suppression av återkommande symtom. Valaciklovir 1 000 mg två gånger dagligen vid behandling av recidiv var jämförbart med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen vad gäller herpesepisodernas duration. Valaciklovir har inte studerats hos patienter med svår immunbrist.

Effekten av valaciklovir vid behandling av andra HSV-orsakade hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visat effekt vid behandling av herpes labialis (munsår), slemhinneinflammation till följd av cytostatika- eller strålbehandling, HSV-reakivering vid plastikkirurgi i ansiktet och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir, förefaller valaciklovir vara lika effektivt som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, eczema herpeticum och herpesinfektion i fingerpulpan.

Valaciklovir har visats reducera risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna då det tas som suppressiv behandling och kombineras med säkra sexvanor. En dubbel-blind, placebokontrollerad studie utfördes på 1 484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par där enbart den ena parten är positiv för HSV-2 infektion. Resultaten visade signifikant reduktion beträffande risken för överföring: 75 % (symtomatiskt HSV-2 förvärvande), 50 % (HSV-2 serokonversion), och 48 % (totalt HSV-2 förvärvande) för valaciklovir jämfört med placebo. Bland försökspersoner som deltog i en virusutsöndringssub-studie, reducerade valaciklovir signifikant utsöndring med 73 % jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 för ytterligare information om minskad överföring).

Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.4)

CMV-profylax med valaciklovir hos personer som genomgick organtransplantation (njure, hjärta) minskade akut avstötning av transplantat, opportunistiska infektioner och andra infektioner orsakade av herpes virus (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciklovir för att fastställa det optimala omhändertagandet av patienter som genomgått organtransplantation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten för aciklovir från valaciklovir är ungefär 3,3–5,5 gånger högre än vad som tidigare setts när aciklovir givits oralt. Valaciklovir absorberas snabbt och väl efter oral administrering och omvandlas nästan helt till aciklovir och valin. Denna omvandling medieras troligtvis av ett leverenzym som isolerats från humana leverceller, benämns valaciklovirhydrolas. Biotillgängligheten för aciklovir från 1 000 mg valaciklovir är 54% och minskar inte av födointag. Farmakokinetiken för valaciklovir är inte dosproportionell. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten minskar med ökande dos, vilket resulterar i en mindre än proportionell ökning av C_{max} inom det terapeutiska dosintervallet och en minskad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Utifrån de farmakokinetiska parametrarna för aciklovir beräknas följande enkeldoser om 250 till 2 000 mg valaciklovir till friska försökspersoner med normal njurfunktion, se tabellen nedan.

Aciklovir farmakokinetisk parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogram/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	h x mikrogram/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maximal plasmakoncentration; T_{max} = tid till maximal plasmakoncentration; AUC = yta under koncentration-tid kurvan. Värden för C_{max} och AUC anges som medelvärde ± standardavvikelse. Värden för T_{max} anges som medianvärde och spridning.

Den maximala plasmakoncentrationen av oförändrat valaciklovir är endast 4% av den maximala aciklovirkoncentrationen och uppträder 30–100 minuter (medianvärde) efter dos. Tre timmar efter dos är valaciklovir inte längre detekterbart. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter engångsdos och vid upprepad dosering. *Herpes zoster*-, *herpes simplex* och HIV-

infektion påverkar inte signifikant farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral dos av valaciklovir, jämfört med om det ges till friska vuxna. Hos organtransplanterade patienter, som fått valaciklovir 2 000 mg fyra gånger dagligen, är den maximala plasmakoncentrationen liknande eller högre än vad som ses hos friska frivilliga som får samma dos. De beräknade dagliga AUC-värdena är märkbart högre.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för valaciklovir är mycket låg (cirka 15%). Övergången i cerebrospinalvätska (CSF), bestämd som förhållandet av AUC CSF/plasma, är oberoende av njurfunktionen och ca 25% för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5% för metaboliten CMMG.

Metabolism

Efter oral administrering, omvandlas valaciklovir till aciklovir och *L*-valin via första passage-metabolism och/eller levermetabolism. Aciklovir omvandlas i ringa omfattning till metaboliterna 9-(karboxymetoxymetyl)guanin (CMMG) av alkohol och aldehyddehydrogenas till 8-hydroxy-aciklovir (8-OH-ACV) av aldehydoxidase. Cirka 88% av den totala kombinerade plasmaexponeringen kan tillskrivas aciklovir, 11% till CMMG och 1% till 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450 enzymer.

Eliminering

Valaciklovir elimineras via urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80% av den återfunna dosen). Endast små mängder av metaboliten 8-OH-ACV återfinns i urinen (<2% av den återfunna dosen). Mindre än 1% av given valaciklovirdos kan uppmätas i urinen i oförändrad form. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma under eliminationsfasen, vid både engångs- och upprepad dosering, cirka 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen med aciklovir ökar med ökad grad av njurfunktionsnedsättning. Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är den genomsnittliga halveringstiden av aciklovir efter intag av valaciklovir cirka 14 timmar, vilket kan jämföras med 3 timmar vid normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och i cerebrospinalvätska mättes vid steady-state efter upprepad administrering av valaciklovir till 6 försökspersoner med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/min, intervall 91–144 ml/min) som fick 2 000 mg var 6:e timme och 3 försökspersoner med kraftig njurfunktionsnedsättning (genomsnittligt kreatininclearance 26 ml/min, intervall 17–31 ml/min) som fick 1 500 mg var 12:e timme. I såväl plasma som CSF var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i medeltal 2, 4 respektive 5–6 gånger högre vid kraftig njurfunktionsnedsättning jämfört med vid normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på att nedsatt leverfunktion minskar hastigheten av omvandlingen av valaciklovir till aciklovir, men däremot inte graden av omvandling. Halveringstiden av aciklovir påverkas inte.

Gravida kvinnor

En studie av farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir under senare delen av graviditet indikerar att graviditet inte förändrar farmakokinetiken för valaciklovir.

Övergång i bröstmjolk

Efter administrering av 500 mg valaciklovir oralt var C_{max} i bröstmjolk mellan 0,5 och 2,3 gånger, jämfört med plasmakoncentrationerna av aciklovir hos mödrarna. För aciklovir var mediankoncentrationen i bröstmjolk 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med dosen 500 mg

valaciklovir två gånger dagligen till mödrar skulle den mängd substans som ett barn som ammas utsätts för vara cirka 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden för aciklovir i bröstmjölksliknande serum. Oförändrat valaciklovir kunde inte uppmätas i serum hos mödrar, bröstmjölksliknande serum eller i urinen från spädbarn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos möss och råttor som fick orala doser.

Valaciklovir gav inte upphov till teratogena effekter hos råttor och kaniner. Valaciklovir omvandlas så gott som fullständigt till aciklovir. Aciklovir administrerat subkutant hos råttor och kaniner har inte visats inducera teratogena effekter i internationellt vedertagna studier. I ytterligare studier har dock abnormiteter hittats hos råttfoster och honråttorna efter att de fått subkutana doser som gett upphov till plasmakoncentrationer på 100 µg/ml (> 10 gånger högre än en human enkeldos om 2 000 mg valaciklovir vid normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium (typ A)

Povidon K90

Magnesiumstearat

Filmdragering

Opadry Blue 13B50578

(Hypromellos, indigokarmin aluminiumlack (E132), titandioxid (E171), makrogol 400, polysorbat)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av genomskinlig PVC/PVdC och aluminiumfolie eller burk av HDPE med polypropenlock.

Blisterförpackning:

5, 8, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 och 112 tabletter

HDPE-burk:

30 och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41581

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-09-03/2015-06-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-21