

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valaciclovir Sandoz 250 mg filmdragerade tabletter
Valaciclovir Sandoz 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Valaciclovir Sandoz 250 mg: En tablett innehåller 278,1375 mg valaciklovirhydroklorid motsvarande 250 mg valaciklovir.

Valaciclovir Sandoz 500 mg: En tablett innehåller 556,275 mg valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

250 mg

Vit till benvit kapselformad dragerad tablett, slät på båda sidor.

500 mg

Vit till benvit kapselformad, filmdragerad tablett som är märkt med "500" på den ena sidan och som är slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster-(VZV)-virusinfektioner – herpes zoster

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

Valaciclovir Sandoz 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 Sandoz är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande
 - behandling av den första episoden av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och vuxna med nedsatt immunförsvar
 - behandling av recidiv av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och vuxna med nedsatt immunförsvar
 - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och 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 på HSV-infekterade patienter med nedsatt immunförsvar av andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

Cytomegalovirus-(CMV)-infektioner

Valaciclovir Sandoz 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-(VZV)-virusinfektioner – herpes zoster och oftalmiskt zoster

Patienter bör rådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter diagnostisering av herpes zoster. Det finns inga uppgifter om behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter debut av zosterutslag.

Immunkompetenta vuxna

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

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1000 mg tre gånger dagligen i minst sju dagar (3000 mg total dygnsdos) och i 2 dagar efter skorpbildning av såren. Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Antiviral behandling rekommenderas till patienter med nedsatt immunförsvar inom en vecka från bildande av vesikler eller när som helst innan fullständig skorpbildning 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 Sandoz som tas två gånger dagligen (1000 mg total dygnsdos). Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Recidiverande skov bör behandlas i tre till fem dagar. Vid primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Dosering bör påbörjas så tidigt som möjligt. Vid recidiverande skov av herpes simplex bör behandlingen sättas in under prodromalstadiet eller omedelbart vid första tecken eller symtom. Valaciclovir Sandoz kan förhindra att blåsutveckling om det tas vid första tecken eller symtom på HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är valaciclovir 2000 mg två gånger dagligen under en dag 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 i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Vid användning av denna doseringsregim bör behandlingen inte överstiga en dag, då det har visats att detta inte bidrar till ytterligare klinisk nytta. Behandling bör initieras vid de tidigaste symtomen på munsår (t.ex. stickningar, klåda 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 bedömning av svårighetsgraden av patientens kliniska tillstånd och immunologiska status. Vid primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Dosering bör påbörjas så tidigt som möjligt. Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta bör behandlingen påbörjas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling 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 Sandoz som tas en gång dagligen. Vissa patienter med mycket frekventa recidiv (≥10/år utan behandling) kan ha ytterligare nytta av att den dagliga dosen på 500 mg delas upp (250 mg två gånger dagligen). Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör omprövas efter 6-12 månaders behandling.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen är 500 mg Valaciclovir Sandoz två gånger dagligen. Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör omprövas efter 6-12 månaders behandling.

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

Dosen av Valaciclovir Sandoz är 2000 mg fyra gånger dagligen och ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

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

Särskilda patientgrupper

Barn

Effekten av Valaciclovir Sandoz hos barn under 12 år har inte utvärderats.

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

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av Valaciclovir Sandoz till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Dosen av Valaciclovir Sandoz bör minskas till patienter med nedsatt njurfunktion i enlighet med i tabell 1 nedan.

Hos patienter på intermittent hemodialys bör dosen av Valaciclovir Sandoz administreras efter slutförd hemodialys. Kreatininclearance bör kontrolleras ofta, särskilt under perioder när njurfunktionen förändras snabbt, t.ex. omedelbart efter njurtransplantation eller engraftment. Valaciclovir Sandoz-dosen bör justeras därefter.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciklovirdos 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 patienter med avancerad cirros (försämrade syntesfunktion hos levern och tecken på portalsystemshuntning) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är 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)	Dosering av Valaciklovir ^a
Varicella zoster virus (VZV)-infektioner		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i>	≥ 50 30-49 10-29 < 10	1000 mg tre gånger dagligen 1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång per dag 500 mg en gång per dag
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 per dag
– vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång per dag
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos vuxna och ungdomar med nedsatt immunförsvar (alternativ 1-dagsbehandling)</i>	≥50 30-49 10-29 <10	2000 mg två gånger under en dag 1000 mg två gånger under en dag 500 mg två gånger under en dag 500 mg engångsdos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
– immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg en gång per dag ^b 250 mg en gång per dag
– vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång per dag
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV-profylax hos vuxna och ungdomar som transplanterats med solida organ</i>	≥75 50-<75 25-<50 10-<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 per dag

^aHos patienter på intermittent hemodialys bör dosen ges efter dialys på dialysdagar.

^bVid HSV-suppression hos immunkompetenta individer med ≥10 recidiv/år i anamnesen kan bättre resultat erhållas med 250 mg två gånger per dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir eller aciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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 äldre patienter

Aciklovir elimineras genom njurclearance och därför måste valaciklovirdosen minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och därför måste behovet av dosreducering övervägas i denna patientgrupp. Såväl äldre patienter som patienter

med nedsatt njurfunktion löper större risk att utveckla neurologiska biverkningar och bör kontrolleras noga med avseende på tecken för dessa effekter. I de rapporterade fallen 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 om användningen av högre valaciklovidoser (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts, och försiktighet ska därför iakttas när dagliga doser över 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning vid zosterbehandling

Kliniskt svar bör noga övervakas, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. När svaret på oral behandling anses otillräckligt bör intravenös antiviral behandling övervägas.

Patienter med komplicerad herpes zoster dvs. de med visceralt engagemang, utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebravaskulära komplikationer, bör behandlas med intravenös antiviral behandling.

Dessutom bör patienter med nedsatt immunförsvar och oftalmiskt zoster eller de med hög risk för att sjukdomen sprids och visceralt organengagemang ges intravenös antiviral behandling.

Överföring av genital herpes

Patienter bör rådas att undvika samlag vid symtom även om behandling med antiviralt medel har inletts. Under suppressiv behandling med antivirala medel minskar frekvensen av virusutsöndring betydligt. Risken för överföring föreligger dock fortfarande. Utöver behandling med valaciklovir rekommenderas därför att patienter tillämpar säkrare sexvanor.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Kliniskt svar bör noga kontrolleras hos dessa patienter. När svaret på oral behandling sannolikt inte kommer att vara tillräckligt bör intravenös antiviral behandling övervägas.

Användning vid CMV-infektioner

Data om effekten av valaciklovir hos transplanterade patienter (ca 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t.ex. CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller användning av induktionsbehandling med anti-tymocytglobulin) indikerar att valaciklovir endast bör användas hos dessa patienter när användning av valganciklovir eller ganciklovir är utesluten av säkerhetsskäl.

De höga doser som krävs för CMV-profylax kan leda till mer frekventa biverkningar, inklusive CNS-avvikelse, än vad som observerats vid lägre doser administrerade för andra indikationer (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas noga för förändringar i njurfunktionen och doseringen bör justeras därefter (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (läkemedelsöverkänslighetssyndrom, DRESS):

DRESS, som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats i samband med användning av valaciklovir. Vid föreskrivning ska patienter upplysas om tecken och symtom samt kontrolleras noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symtom som tyder på DRESS uppstår ska patienten omedelbart sluta ta valaciklovir och en alternativ behandling ska övervägas (beroende på vad som är lämpligt). Om patienten utvecklar DRESS i samband med användning av valaciklovir får inte behandling med valaciklovir påbörjas igen för denna patient vid något tillfälle.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Valaciklovir och nefrotoxiska läkemedel bör kombineras med försiktighet, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och kräver regelbunden kontroll av njurfunktionen. Detta gäller vid samtidig administrering med aminoglykosider, organoplatinaföreningar, jodhaltiga kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos på 1000 mg valaciklovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ungefär 25 % och ökar AUC för aciklovir med ungefär 45 % genom att hämma den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciklovir ökar AUC för aciklovir med ungefär 65 %. Andra läkemedel (inklusive t.ex. tenofovir) som ges samtidigt och konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirkoncentrationer genom denna mekanism. På liknande sätt kan administrering av valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som får högre aciklovirexponering från valaciklovir (t.ex. vid doser för zosterbehandling eller CMV-profylax), krävs försiktighet under samtidig administrering 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 har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Det finns begränsad klinisk erfarenhet av användning av denna kombination.

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 från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciklovir eller för peroral eller intravenös aciklovir (den aktiva metaboliten av valaciklovir); 111 och 1246 utfall (29 och 756 exponerade under den första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknadsgodkännande tyder inte på någon risk för missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan väger tyngre än den eventuella risken.

Amning

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

Fertilitet

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos råttor som doserats peroralt. Vid höga parenterala doser av aciklovir har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa med valaciklovir, men inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi har rapporterats efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400-1000 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 status och biverkningsprofilen av Valaciclovir Sandoz bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Med utgångspunkt från farmakologin för den aktiva substansen kan inte någon skadlig effekt på sådana aktiviteter förutses.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningar som har rapporterats vid minst en indikation hos patienter som i kliniska prövningar behandlats med valaciklovir var huvudvärk och illamående. Allvarligare biverkningar såsom trombolytisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt och neurologiska sjukdomar diskuteras mer detaljerat i andra avsnitt av denna information.

Biverkningarna klassificeras nedan 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	$\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$\leq 1/10\ 000$

Data från kliniska prövningar har använts för att bestämma frekvenskategorin för biverkningarna, om det i studien fanns belägg för ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som identifierats från erfarenhet efter marknadsgodkännande, men som inte har observerats i kliniska prövningar, har en lågt räknad frekvens ("rule of three") använts för att bestämma frekvenskategori. För biverkningar som identifierats som associerade med valaciklovir från erfarenhet efter marknadsgodkännande, och som har observerats i kliniska prövningar, har incidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen för kliniska prövningar baseras på 5 855 individer som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar, vilka täcker flera indikationer (behandling av herpes zoster, behandling/suppression av genital herpes och behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

Data efter marknadsgodkännande

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni har huvudsakligen rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar och symtom från nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, skakningar, agitation

Sällsynta: Ataxi, dysartri, kramper, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium.

Neurologiska störningar, ibland svåra, kan förknippas med encefalopati och omfattar förvirring, agitation, kramper, hallucinationer och koma. Dessa händelser 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 (8000 mg dagligen) av valaciklovir för CMV-profylax förekom neurologiska reaktioner oftare jämfört med lägre doser som används vid andra indikationer.

Andningsvägar, bröstorg och mediastum

Mindre vanliga: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Kräkningar, diarré

Mindre vanliga: Magbesvär

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Reversibel förhöjning av leverfunktionsvärden (t.ex. bilirubin, leverenzymer).

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hudutslag inklusive fotosensitivitet, klåda

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 associerad med andra njursjukdomar)

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

Ingen känd frekvens: Tubulointerstitiell nefrit

Njursmärta kan vara förknippad med njursvikt.

Intratubulär utfällning av aciklovirkristaller i njuren har också rapporterats. Tillräckligt vätskeintag bör säkerställas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tilläggsinformation om särskilda patientgrupper

Det har förekommit rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med nedsatt immunförsvar, särskilt hos dem med avancerad HIV-sjukdom, som får höga doser (8000 mg dagligen) av valaciklovir under längre perioder i kliniska studier. Dessa rön har också observerats hos patienter som inte har behandlats med valaciklovir men som har 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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 förekomma. Försiktighet krävs för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen gällde patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fick upprepade överdoser på grund av att dosen inte minskades på lämpligt sätt.

Behandling

Patienter bör observeras noggrant för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir ur blodet och kan därför övervägas som behandlingsalternativ i händelse av symtom på överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Virushämmande medel för systemiskt bruk.

Farmakoterapeutisk grupp:

Nukleosider och nukleotider exklusive omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05AB11.

Verkningsmekanism

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

Hos människa omvandlas valaciklovir snabbt och nästan fullständigt till aciklovir och valin, troligen genom 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 DNA-syntesen hos herpesvirus efter fosforylering till den aktiva trifosfatformen.

Det första stadiet av fosforylering kräver aktivitet av ett virusspecifikt enzym. Vid HSV, VZV och EBV är detta enzym det virala tymidkinas (TK) som endast finns närvarande i virusinfekterade celler. Selektivitet bibehålls i CMV med fosforylering, åtminstone delvis, och överförs genom fosfotransferasgenprodukten av UL97. Kravet på aktivering av aciklovir genom ett virusspecifikt enzym förklarar till stor del dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) genom cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt viralt DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalogue resulterar i obligat kedjeterminering, och hejdar virusets DNA-syntes och blockerar därmed virusreplikationen.

Farmakodynamiska effekter

Resistens mot aciklovir beror normalt på en tymidinkinasdefekt fenotyp som resulterar i ett virus som missgynnas av den naturliga värden. Minskad känslighet för aciklovir har beskrivits som ett resultat av subtila förändringar hos antingen virustymidinkinas 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 minskad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värddar och påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t.ex. organ- eller benmärgerstranplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom personer infekterade med humant immunbristvirus (HIV).

Kliniska studier

Varicella zoster virus-infektion

Valaciklovir Sandoz påskyndar smärtlindringen: det minskar durationen av och andelen av patienter med zosterrelaterad smärta, som innefattar akut, och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valaciklovir Sandoz minskar 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 valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar inklusive dem med cancer i solida organ, HIV, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

Herpes simplex virus-infektion

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

Studier med valaciklovirbehandling och suppression av genital herpes utfördes på patienter med samtidig HIV- och HSV-infektion och ett medianvärde för CD4-tal på över 100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1000 mg en gång per dag för suppression av symtom på återfall. Vid behandling av återfall var valaciklovir 1000 mg två gånger dagligen jämförbart med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen vad gäller herpeskovets varaktighet. Valaciklovir har inte studerats hos patienter med svår immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats vara effektivt 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 verkar valaciklovir vara lika effektivt som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpesexsem och herpetisk infektion i fingerpulpan (herpetisk whitlow).

Valaciklovir har visats minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna när det tas som suppressiv behandling och i kombination med säkrare sexvanor. En dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes med 1 484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par med motsatt status för HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för överföring: 75 % (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50 % (HSV-2-serokonversion) och 48 % (total förvärvad HSV-2-infektion) för valaciklovir jämfört med placebo. Bland dem som deltog i en substudie för att studera virusutsöndring, har valaciklovir 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 valaciklovir till patienter som får transplantation av solida organ (njure, hjärta) minskar förekomsten av akut avstötning av transplanterat, opportunistiska infektioner och andra herpesvirusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciklovir för att definiera det optimala terapeutiska omhändertagandet av organtransplanterade patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten hos aciklovir från valaciklovir är ungefär 3,3-5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciklovir väl och snabbt och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Omvandlingen medieras förmodligen av ett enzym som isolerats från humanlever och som kallas valaciklovirhydrolas. Biotillgängligheten hos aciklovir från 1000 mg valaciklovir är 54 % och minskar inte med föda. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosproportionell. Absorptionens hastighet och grad minskar med ökad dos, vilket resulterar i en mindre än proportionell ökning av C_{max} inom det terapeutiska dosintervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Skattningar av farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciklovir till friska personer med normal njurfunktion visas nedan.

PK-parameter för aciklovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	<u>mikrog/ml</u>	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	<u>timmar (h)</u>	0,75 (0,75-1,5)	1,0 (0,75-2,5)	2,0 (0,75-3,0)	2,0 (1,5-3,0)
AUC	<u>h.mikrog/ml</u>	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 = yta under koncentrations-tidskurva. Värden för C_{max} och AUC anger medelvärde ± standardavvikelse. Värden för T_{max} anger medianvärdet och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat valaciklovir är bara 4 % av maximala nivåer för aciklovir, föreligger vid 30 till 100 minuter efter dosering (medianvärde) och ligger vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter en enkeldos och efter upprepade doser. Herpes zoster-, herpes simplex- och

HIV-infektion ändrar inte påtagligt farmakokinetiken av valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos dem som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen, är de maximala koncentrationerna av aciklovir samma eller högre än hos friska frivilliga som får samma dos. De beräknade dagliga värdena för AUC är avsevärt högre.

Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (15 %). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), bestämd som kvoten CSF/AUC i plasma, är oberoende av njurfunktionen och var ca 2,5 % för metaboliten CMMG.

Biotransformation

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och L-valin genom första passage-metabolism i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9(karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) via alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) via aldehydoxidas. Ca 88 % av den totala exponeringen i kombinerad plasma kan anses bero på aciklovir, 11 % på CMMG och 1 % på 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras via 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). Metaboliten 8-OH-ACV detekteras endast i små mängder i urinen (<2 % av 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 enkeldos och upprepad dosering med valaciklovir omkring 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen för aciklovir ökar med sämre njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för aciklovir efter administrering av valaciklovir omkring 14 timmar, jämfört med omkring 3 timmar hos patienter med 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 för 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 än vid 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 omvandling. Aciklovirs halveringstid påverkas inte.

Graviditet

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

Utsöndring i bröstmjölk

Efter oral administrering av en dos på 500 mg valaciklovir, varierade de maximala koncentrationerna (C_{max}) av aciklovir i bröstmjölk mellan 0,5 och 2,3 gånger de motsvarande serumkoncentrationerna av aciklovir hos modern. Mediankoncentrationen av aciklovir i bröstmjölk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med en valaciklovirdos till modern på 500 mg två gånger dagligen skulle ett ammat

barn exponeras för en daglig oral aciklovirdos på ca 0,61 mg/kg/dag. Aciklovirs eliminationshalveringstid från bröstmjolk är jämförbar med den från serum. Oförändrat valaciklovir har inte påvisats i serum hos modern, bröstmjolk eller urin från spädbarnet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Valaciklovir påverkade 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 framkallade inte teratogena effekter hos råttor och kaniner. I tilläggsstudier på råttor observerades fostermissbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger aciklovirplasmanivåer på 100 mikrogram/ml (>10 gånger högre än 2000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Krospovidon

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg

PVC/PE/PVDC//Aluminium tryckförpackningar: 10, 30, 42 och 60 filmdragerade tabletter

500 mg

PVC/PE/PVDC//Aluminium tryckförpackningar: 8, 10, 30, 42, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 41686
500 mg: 41687

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2009-10-30
Datum för senaste förnyat godkännande: 2010-09-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-24