

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valaciclovir ratiopharm 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty VL, jakouurre ja D ja jonka toinen puoli on sileä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Varicella zoster-viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu

Valaciclovir ratiopharm on tarkoitettu herpes zosterin (vyöruusu) ja silmän zoster-infektioiden hoitoon aikuisilla, joilla on normaali immuunivaste (ks. kohta 4.4).

Valaciclovir ratiopharm on tarkoitettu vyöruusun hoitoon aikuisilla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt immuunivaste (ks. kohta 4.4).

##### Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)

Valaciclovir ratiopharm on tarkoitettu

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen mukaan lukien:
  - genitaalisherpeksen ensimmäisen esiintymisen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
  - toistuvan genitaalisherpeksen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
  - toistuvan genitaalisherpeksen estäminen aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt.
- toistuvien silmän HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu HIV-tartunnan saaneita potilaita, joiden immuunipuolustuksen heikkeneminen johtuu muusta syystä kuin HIV-tartunnasta (ks. kohta 5.1).

##### Sytomegalovirus (CMV) -infektiot

Valaciclovir ratiopharm on tarkoitettu elinsiirron jälkeisen sytomegalovirusinfektion ja –taudin estohoitoon aikuisilla ja nuorilla (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu ja silmän zoster-infektiot

Potilaita tulee kehottaa aloittamaan hoito mahdollisimman pian vyöruusu-diagnoosin jälkeen. Hoidon aloittamisesta myöhemmin kuin 72 tunnin kuluessa vyöruusuhoiton alkamisesta ei ole tietoa.

#### *Immuunivasteeltaan normaalit aikuiset*

Annos immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla on 1 000 mg kolme kertaa vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg). Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla ”Munuaisten vajaatoiminta”).

#### *Immunosuppressoidut aikuiset*

Annos immunosuppressoituilla potilailla on 1 000 mg kolme kertaa vuorokaudessa vähintään seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg) ja 2 vuorokautta leesioden rupeutumisen jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Immunosuppressoituille potilaille suositellaan antiviraalista hoitoa, jos se päästään aloittamaan viikon sisällä rakkuloiden muodostumisesta tai myöhemminkin, ennen kuin leesiot ovat täysin rupeutuneet.

### Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) hoito aikuisilla ja nuorilla ( $\geq 12$ vuotta)

#### *Aikuiset ja nuoret ( $\geq 12$ vuotta), joiden immuunipuolustus on normaali*

Valaciclovir ratiopharm-annostus on 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 1 000 mg). Annosta täytyy alentaa kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Uusintaepisodeissa hoidon tulisi kestää 3–5 vuorokautta. Primaari-infektiossa, joka voi olla vaikeampi, hoito voi olla tarpeen pidentää 10 vuorokauteen. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian. Herpes simplex -viruksen uusintaepisodien osalta hoito tulisi aloittaa mieluiten esivaiheen aikana tai välittömästi ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaannuttua. Valaciclovir ratiopharm voi estää leesioden kehittymistä, jos se otetaan heti HSV-uusintaepisodin ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaannuttua.

#### *Huuliherpes*

Valasikloviiri 2 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 vuorokauden ajan on tehokas huuliherpeksen (yskänrokko) hoito aikuisille ja nuorille. Toinen annos tulisi ottaa noin 12 tunnin (ei alle 6 tunnin) kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Annosta täytyy alentaa kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”). Tätä annostusta käytettäessä hoidon ei tulisi kestää yhtä vuorokautta pidempään, koska siitä ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä. Hoito tulisi aloittaa yskänrokon ensioireiden (kuten kihelmöinti, kutina tai polttelu) ilmaannuttua.

#### *Aikuiset, joiden immuunipuolustus on heikentynyt*

HSV:n hoidossa aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt, annostus on 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ajan kliinisen kunnan ja potilaan immunologisen tilan arvioinnin perusteella. Primaari-infektiossa, joka voi olla vaikeampi, hoitoa voi olla tarpeen pidentää 10 vuorokauteen. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”). Hoito tulisi

mahdollisimman suuren kliinisen hyödyn saavuttamiseksi aloittaa 48 tunnin kuluessa. Leesioden kehittymistä on suositeltavaa seurata tarkasti.

### Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) uusiutumisen estäminen aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 vuotta)

#### *Aikuiset ja nuoret (≥ 12 vuotta), joiden immuunipuolustus on normaali*

Annostus on 500 mg Valaciclovir ratiopharmia kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat, joilla uusintaepisodeja on erittäin usein (≥ 10 kertaa vuodessa ilman hoitoa), voivat saada lisähyötyä 500 mg:n vuorokausiannoksen ottamisesta kahtena annoksena (250 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”). Hoito tulisi arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

#### *Aikuiset, joiden immuunipuolustus on heikentynyt*

Annostus on 500 mg Valaciclovir ratiopharmia 2 kertaa vuorokaudessa. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”). Hoito tulisi arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

### Sytomegaloinfektioiden (CMV) ja -taudin estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Valasikloviiriannos on 2 000 mg neljä kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. ”Munuaisten vajaatoiminta” alla).

Hoidon kesto on yleensä 90 vuorokautta, mutta hoitoa voidaan jatkaa pitempään potilailla, joiden riski arvioidaan suureksi.

### Erityisryhmät

#### *Lapset*

Valasikloviirin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole vahvistettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

On huomioitava, että munuaisten toiminta voi olla vanhemmilla potilailla heikentynyt ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. alla ”Munuaisten vajaatoiminta”). On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

On noudatettava varovaisuutta, kun valasikloviiria annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, valasikloviiriannosta on pienennettävä oheisen taulukon 1:n mukaisesti.

Hemodialyysipotilaille valasikloviiriannos tulee antaa heti hemodialyysin jälkeen.

Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi, varsinkin silloin, kun munuaisten toimintakyky muuttuu nopeasti, esim. heti munuais- tai kudossiirron jälkeen. Valasikloviiriannosta on muutettava tämän mukaisesti.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Valasikloviirin 1 000 mg:n kerta-annoksella tehdyt tutkimukset aikuispotilailla osoittavat, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi (maksan synteesisitoiminta jäljellä).

Farmakokineettinen tieto aikuispotilaista, joilla on pitkälle edennyt kirroosi (maksan synteesisitoiminta heikentynyt ja merkkejä porttilaskimojärjestelmän shuntista) ei osoita tarvetta muuttaa annosta; kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Suurempien annosten (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa) osalta ks. kohta 4.4.

Taulukko 1: ANNOS MUNUAISTEN VAJAATOIMINNASSA

Käyttöaihe	Kreatiinipuhdistuma (ml/min)	Valasikloviiriannos <sup>a</sup>
Varicella zoster virus (VZV) -infektiot		
<i>Vyöruusun hoito</i> sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla että aikuisilla, joilla immuunivaste on normaali	≥ 50 30 - 49 10 - 29 < 10	1 000 mg kolme kertaa/vrk 1 000 mg kahdesti/vrk 1 000 mg kerran/vrk 500 mg kerran/vrk
Herpes simplex (HSV) -infektiot		
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
- aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥ 30 < 30	500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa
- immunosuppressoidut aikuiset	≥ 30 < 30	1 000 mg kahdesti vrk:ssa 1 000 mg kerran vrk:ssa
<i>Huuliherpeksen (yskänrokon) hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali (vaihtoehtoinen 1 vrk hoito)</i>	≥ 50 30 - 49 10 - 29 < 10	2 000 mg kahdesti vrk:ssa 1 000 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerta-annos
<i>HSV-infektioiden estohoito</i>		
- aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥ 30 < 30	500 mg kerran vrk:ssa <sup>b</sup> 250 mg kerran vrk:ssa
- immunosuppressoidut aikuiset	≥ 30 < 30	500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV)		
<i>CMV-profylaksia aikuisilla ja nuorilla, joille on tehty elinsiirto</i>	≥ 75 50 - < 75 25 - < 50 10 - < 25 < 10 tai dialyysipotilas	2 000 mg neljä kertaa/vrk 1 500 mg neljä kertaa/vrk 1 500 mg kolme kertaa/vrk 1 500 mg kahdesti/vrk 1 500 mg kerran/vrk

<sup>a</sup> Hemodialyysipotilaille annos tulee antaa dialyysipäivinä hemodialyysin jälkeen.

<sup>b</sup> HSV:n estohoitoon henkilöille, joiden immuunivaste on normaali ja joilla on vähintään 10 uusintainfektiota vuodessa, annos 250 mg kahdesti vuorokaudessa voi antaa paremman hoitotuloksen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille, asikloviirille tai kohdass 6.1. mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

#### Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)

Henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtavaa yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), on raportoitu valasikloviirihoitoon yhteydessä. Lääkettä määrättäessä potilaille tulee kertoa oireyhtymän merkeistä ja oireista, ja heitä tulee seurata huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, valasikloviirihoito on lopetettava välittömästi ja muita vaihtoehtoja on harkittava (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt valasikloviirin käytön yhteydessä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), valasikloviirihoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

#### Nesteytystaso

On huolehdittava siitä, että kuivumisvaarassa olevat potilaat saavat riittävästi nestettä. Tämä koskee varsinkin iäkkäitä potilaita.

### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäät potilaat

Asikloviiri eliminoituu munuaisten kautta ja sen vuoksi valasikloviiriannosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt ja sen vuoksi myös näiden potilaiden annosten pienentämistä on harkittava. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ovat suuremmassa vaarassa saada neurologisia häiritseviä vaikutuksia ja heitä on seurattava tarkoin näiden vaikutusten varalta. Raportoiduissa tapauksissa reaktiot menivät yleensä ohi, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

### Korkeampien valasikloviiriannosten käyttö potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt sekä maksansiirtopotilailla

Suurempien valasikloviiriannosten (4 000 mg tai enemmän) käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus, ei ole tietoja. Maksansiirtopotilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia valasikloviirillä ja siten on noudatettava varovaisuutta, kun näille potilaille annetaan yli 4 000 mg vuorokausiannoksia.

### Käyttö vyöruusun hoidossa

Kliinistä vastetta on seurattava tarkoin, varsinkin immunosuppressoiduilla potilailla. On myös harkittava laskimonsisäisen antiviraalisen lääkityksen antamista, jos suun kautta otettavan hoidon tehoa ei arvioida riittäväksi.

Potilaille, joilla on komplisoitunut vyöruusu, ts. tauti on levinnyt sisäelimiin, yleistynyt, joilla on motorisia neuropatioita, enkefaliitti ja sydän/verisuonikomplikaatioita, antiviraalinen hoito tulee antaa laskimonsisäisesti.

Myös immunosuppressoiduille potilaille, joilla on silmän herpes zoster tai joilla on suuri vaara taudin yleistymiselle ja leviämiseksi sisäelimiin, antiviraalinen hoito tulee antaa laskimonsisäisesti.

### Genitaalierpeksen tartuttaminen

Potilaita tulee kehottaa välttämään yhdyntää oireiden aikana vaikka antiviraalinen lääkitys on aloitettu. Antiviraalisen estolääkityksen aikana viruseritys on merkittävästi vähäisempää. Silti tartuttamisen vaara on vielä olemassa. Sen vuoksi valasikloviirihoitoon lisäksi suositellaan, että noudatetaan turvaseksin periaatteita.

### Käyttö silmän HSV-infektioissa

Näiden potilaiden kliinistä vastetta tulee seurata tarkoin. On syytä harkita laskimonsisäistä antiviraalihoitoa, kun suun kautta otettu lääke ei todennäköisesti anna riittävästä vastetta.

### Käyttö CMV-infektioissa

Suuressa CMV-taudin tartuntavaarassa olevista elinsiirtopotilaista (~200) (esim. luovuttaja CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen, tai antitymosyyttiglobuliini-induktiohoidon käyttö) saatu tieto osoittaa, että valasikloviiria tulee käyttää näillä potilailla vain, kun turvallisuuskohdat estävät valgansikloviirin tai gansikloviirin käytön.

CMV-profylaksiassa tarvittavat suuret valasikloviiriannokset voivat aiheuttaa enemmän häiritseviä vaikutuksia (mukaan lukien keskushermostopuutteet) kuin muihin indikaatioihin käytettävät pienemmät annokset. Potilaita on seurattava tarkoin munuaistoiminnassa tapahtuvien muutosten havaitsemiseksi ja annoksia on muutettava tämän mukaisesti (ks. kohta 4.2).

## Apuaineet

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Valasikloviiria tulee käyttää varoen munuaistoksisten lääkkeiden kanssa, erityisesti henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Munuaisten toimintaa on tällöin seurattava säännöllisesti. Tämä koskee samanaikaista käyttöä aminoglykosidien, organoplatinayhdisteiden, joiden merkittävien varjoaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa.

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivien tubulaarisen erittymisen kautta. 1 000 mg valasikloviiriannoksen jälkeen simetidiini ja probenesidi vähentävät asikloviirin puhdistumaa noin 25 % ja lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivista erittymistä munuaisten kautta. Valasikloviirin kanssa samanaikaisesti otetut simetidiini ja probenesidi lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 65 %. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet (esim. tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivista tubulaarisesta erittymisestä, tai estävät sitä, voivat nostaa plasman asikloviiripitoisuuksia tällä mekanismilla. Vastaavasti valasikloviiri voi nostaa näiden muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat suuria valasikloviiriannoksia (esim. vyöruusun hoitoon tai CMV-profylaksiaan), on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka estävät aktiivista tubulaarista erittymistä munuaisten kautta.

Asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressiivi) inaktiivisen metaboliitin AUC:iden on osoitettu kasvavan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu muutoksia huippupitoisuuksissa tai AUC-arvoissa, kun valasikloviiria ja mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on vain vähän kokemusta.

## **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskausrekistereistä on saatavissa rajoitetusti tietoa valasikloviirin käytöstä raskauden aikana ja jonkin verran tietoa asikloviirin käytöstä. (Rekistereissä on tietoja valasikloviiria tai oraalista tai laskimonsisäistä asikloviiria (valasikloviirin aktiivi metaboliitti) saaneiden naisten raskauksien tuloksista). Tiedot 111 valasikloviiriraskaudesta (joista 29 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) ja 1246 asikloviiriraskaudesta (joista 756 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) sekä muu kliinisestä käytöstä oleva tieto eivät osoita epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiötoksisuutta.

Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet valasikloviirin olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset vaarat.

### Imetys

Asikloviiri, valasikloviirin päämetaboliitti, erittyy äidinmaitoon. Terapeuttisilla valasikloviiriannoksilla ei oleteta olevan vaikutuksia imetettävään vastasyntyneeseen/lapseen, koska lapsen saama annos on alle 2 % laskimonsisäisestä neonataaliherpeksen terapeuttisesta annoksesta (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulee käyttää varoen imetyksen aikana ja vain silloin, kun se on kliinisesti perusteltua.

## Hedelmällisyys

Suun kautta otettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja koirilla suuret parenteraaliset asikloviirannokset ovat saaneet aikaan kivesten atrofiaa ja aspermatogeneesiä. Valasikloviirin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta 20 potilaalla ei havaittu muutoksia sperman määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa 6 kuukautta annoksella 400–1 000 mg jatkuneen asikloviirihoiton jälkeen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja valasikloviirin haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon harkittaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Lisäksi vaikuttavan aineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät valasikloviiria kliinisissä lääketutkimuksissa saaneiden potilaiden ainakin yhdessä käyttöaiheessa raportoimat haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi. Muita vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombosytopenistä purpuraa/hemolyyttistä ureemista syndroomaa, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, neurologisia häiriöitä ja yleisoireista eosinofiilista reaktiota (DRESS) (ks. kohta 4.4) käsitellään yksityiskohtaisemmin muualla tässä valmisteyhteenvedossa.

Haittavaikutukset luokitellaan alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Kliinisten tutkimusten tietoja on käytetty jaettaessa haittavaikutukset yleisyydsluokkiin, jos tutkimuksissa on saatu näyttöä yhteydestä valasikloviiriin.

Markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista, joita ei ollut havaittu kliinisissä tutkimuksissa, käytettiin konservatiivisinta arviota haitan yleisyyden luokittelussa ("rule of three"). Markkinoille tulon jälkeen havaittujen valasikloviiriin liittyviksi tunnistettujen haittojen, joita on havaittu myös kliinisissä tutkimuksissa, yleisyys on arvioitu kliinisistä tutkimuksista saadun tiedon perusteella. Kliinisiä tutkimuksia koskevassa tietokannassa on 5855 valasikloviirille altistunutta henkilöä ja tiedot kattavat useita käyttöaiheita (esim. herpes zosterin hoito, genitaalierpeksen hoito ja estohoito sekä yskänrokon hoito).

#### Kliinistä tutkimuksista saatu tieto

##### *Hermosto*

hyvin yleinen: päänsärky

##### *Ruoansulatuselimistö*

yleinen: pahoinvointi

#### Markkinoille tulon jälkeinen tieto

### *Veri ja imukudos*

melko harvinainen: leukopenia, trombosytopenia

Leukopeniaa on raportoitu pääasiassa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

### *Immuunijärjestelmä*

harvinainen: anafylaksia

### *Psyykkiset häiriöt, hermosto*

yleinen: huimaus

melko harvinainen: sekavuus, hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, vapina, agitaatio

harvinainen: ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoottiset oireet, delirium

Neurologiset oireet, jotka ovat toisinaan vakavia, voivat liittyä enkefalopatiaan ja niihin voi liittyä sekavuutta, agitaatiota, kouristuksia, hallusinaatioita, koomaa. Nämä tapahtumat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti niitä on ollut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Elinsiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia (8 000 mg/vrk) valasikloviiria CMV-profylaksiaan, oli enemmän neurologisia reaktioita kuin pienempiä annoksia muihin käyttöaiheisiin saaneilla potilailla.

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

melko harvinainen: hengenahdistus

### *Ruoansulatuselimistö*

yleinen: oksentelu, ripuli

melko harvinainen: mahakipu

### *Maksa ja sappi*

melko harvinainen: ohimenevä maksa-arvojen (esim. bilirubiini, maksaentsyymit) nousu

### *Iho- ja ihonalainen kudos*

yleinen: ihottuma mukaan lukien valoherkkyys, kutina

melko harvinainen: urtikaria

harvinainen: angioedeema

tuntematon: lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisia reaktioita (DRESS)

### *Munuaiset ja virtsatiet*

melko harvinainen: kipu munuaisissa, verivirtsaisuus (usein liittyen muihin munuaisongelmiin)

harvinainen: munuaisten toiminnan heikkeneminen, akuutti munuaistoiminnan pettäminen (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja jotka saavat suositeltua korkeampia annoksia)

tuntematon: tubulointerstitiaa linefriitti.

Kipu munuaisissa voi liittyä niiden vajaatoimintaan.

Asikloviirikiteiden saostumista munuaistiehyissä on myös raportoitu. Hoidon aikana on varmistuttava riittävästä nesteytyksestä (ks. kohta 4.4).

### Lisätietoa erityisryhmistä

Munuaisten toiminnanvajausta, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa (joskus yhtäaikaisesti) on raportoitu voimakkaasti immunosuppressoituilla aikuispotilailla, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja jotka ovat saaneet suuria annoksia (8 000 mg/vrk) valasikloviiria pitkään kliinisissä lääketutkimuksissa. Näitä ongelmia on havaittu myös sellaisilla



potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla, mutta joilla on sama perustauti tai joiden terveydentila on muuten samanlainen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Akutteja munuaistoiminnan häiriöitä ja neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatiota, agitaatiota, alentunutta tajunnantaso ja koomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksia valasikloviiriä. Potilailla voi olla myös pahoinvointia ja oksentelua. On noudatettava varovaisuutta tahattoman yliannostelun välttämiseksi. Monet raportoiduista tapauksista ovat koskeneet potilaita, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt ja iäkkäitä potilaita, jotka ovat saaneet toistuvasti yliannoksia, kun annoksia ei ole pienennetty siten kuin olisi pitänyt.

### Hoito

Potilaita on seurattava tarkoin myrkytysoireiden havaitsemiseksi. Hemodialyysi nopeuttaa asikloviirin poistumista verestä huomattavasti, joten sen käyttöä voidaan harkita, jos yliannos aiheuttaa oireita.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Systeemiset viruslääkkeet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjä  
ATC-koodi: J05A B11

### Vaikutusmekanismi

Valasikloviiri, joka on viruslääke, on asikloviirin L-valiiniesteri. Asikloviiri on puriinin (guaniinin) nukleosidianalogi.

Valasikloviiri muuttuu ihmisessä nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi, todennäköisesti valasikloviirihydrolaasiksi kutsutun entsyymin vaikutuksesta.

Asikloviiri on spesifinen herpesvirusten estäjä, jolla on *in vitro* tehoa tyyppi 1:n ja 2:n herpes simplex viruksiin (HSV) sekä varicella-zoster virukseen (VZV), sytomegalovirukseen (CMV), Epstein-Barrin virukseen (EBV) ja herpesvirus 6:een (HHV-6). Asikloviiri estää herpesviruksen DNA-synteesiä fosforyloiduttuaan aktiiviksi trifosfaatikseen.

Fosforylaation ensimmäinen vaihe vaatii virusspesifisen entsyymin vaikutuksen. HSV:n, VZV:n ja EBV:n osalta tämä entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi (TK), jota on vain viruksen infektoimissa soluissa. CMV:n osalta selektiivisyys syntyy siten, että ainakin osittain fosforylaation välittää UL97:n

fosfotransferaasigeenituote. Se, että asikloviirin aktivaatio vaatii virusspesifisen entsyymin vaikutuksen, selittää suurimmalta osalta sen selektiivisyyden.

Fosforylaatioprosessin saattavat loppuun (monofosfaatista trifosfaatiksi) solun kinaasit. Asikloviiritrifosfaatti estää kompetetiivisesti viruksen DNA-polymeraasia ja tämän nukleosidianalogin inkorporoituminen saa aikaan ehdottoman ketjun päättymisen, pysäyttäen viruksen DNA-synteesin ja estäen näin viruksen replikaation.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä tymidiinikinaasin suhteen vajavaisesta fenotyypistä; tällaiset virukset eivät menesty luonnollisessa isännässä. Alentunutta herkkyyttä asikloviirille on raportoitu seurauksena muutoksista joko viruksen tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Näiden varianttien virulenssi on samaa luokkaa kuin tavallisen "villin" virustyypin.

Asikloviiria hoitona tai estohoitoa saaneilta HSV- ja VZV-potilailta eristettyjen virusten tutkimukset ovat osoittaneet, että sellaisia viruksia, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut, on erittäin harvoin immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla ja ne ovat harvinaisia myös voimakkaasti immunosuppressoituilla potilailla, kuten elin- tai luuydinsiirtopotilailla, potilailla, jotka saavat kemoterapiaa malignien tautien hoitoon ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

### **Kliiniset teho ja turvallisuus**

#### Vyöruusu

Valasikloviiri nopeuttaa kivun lieventymistä: se lyhentää kivun kestoa ja vähentää niiden potilaiden osuutta, joilla on vyöruusuun liittyvää kipua, sekä akuuttia neuralgiaa että yli 50-vuotiailla potilailla myös postherpeettistä neuralgiaa. Valasikloviiri pienentää silmän zoster-infektioiden silmäkomplikaatioiden vaaraa.

Laskimonsisäistä hoitoa pidetään yleensä tavanomaisena immunosuppressoitujen potilaiden vyöruusun hoidossa. Rajallisen tiedon mukaan valasikloviirista on kuitenkin kliinistä hyötyä VZV-infektioiden (vyöruusu) hoidossa tietyillä immunosuppressoituilla potilailla, mukaan lukien potilailla, joilla on jonkin elimen syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, lymfooma, leukemia sekä kantasolusiirron saaneilla.

#### Herpes simplex –viruksen aiheuttamat infektiot

Valasikloviiria tulee antaa silmän HSV infektioiden hoitoon käytettävissä olevien hoitosuosituksen mukaisesti.

Valasikloviiria on tutkittu genitaalierpeksen hoidossa ja estohoidossa potilailla, joilla on sekä HIV-että HSV-infektio. Potilaiden CD4-solujen määrä oli keskimäärin  $> 100$  solua/mm<sup>3</sup>. Valasikloviiri 500 mg x 2 oli tehokkaampi kuin 1 000 mg kerran vuorokaudessa oireisten uusintainfektioiden estossa. Uusintainfektioiden hoidossa valasikloviirilla 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa oli sama vaikutus episodin kestoon kuin asikloviirilla annoksella 200 mg viidesti vuorokaudessa. Valasikloviiria ei ole tutkittu potilailla, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.

Valasikloviirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasikloviirin on osoitettu tehoavan huuliherpeksen (yskänrokko), kemoterapian tai radioterapian aiheuttaman limakalvotulehduksen, kasvojen ihosiirteiden aiheuttaman HSV:n reaktivaation ja herpes gladiatorumin hoidossa. Historiallisen asikloviirista saadun kokemuksen perusteella valasikloviiri näyttää olevan yhtä tehokas kuin asikloviiri eryteema multiformen, ekseema herpetikumien ja herpesin aiheuttaman sormien tai varpaiden ajosten hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumisen vaaraa aikuisilla, joiden

immuunivaste on normaali, kun sitä käytetään estohoitona ja noudatetaan lisäksi turvaseksin periaatteita. Plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 1484 heteroseksuaalista aikuista paria, joiden immuunivaste oli normaali ja joista vain toisella oli HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat tartuntavaaran pienentyneen merkitsevästi valasikloviiriryhmässä verrattuna plaseboon: 75 % (oireellinen HSV-2 tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (HSV-2 tartunnat yhteensä). Niiden kohdalla, jotka osallistuivat viruseritystä koskevaan alatutkimukseen, valasikloviiri vähensi viruseritystä 73 % verrattuna plaseboon (ks. lisätietoa tartuttamisen vähentämisestä kohdasta 4.4).

#### Sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4)

Valasikloviiri-CMV-profylaksia vähentää siirretyn elimen akuuttia hylkimistä (munuais- ja sydämensiirtopotilaat), opportunisti-infektioita ja muita herpesvirusinfektioita (VZV). Ei ole olemassa suoraan valgansikloviiriin vertaavaa tutkimusta elinsiirtopotilaiden parhaan hoidon määrittämiseksi.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin ahiolääke. Asikloviiriä vapautuu elimistöön noin 3,3–5,5 –kertaisesti verrattuna suun kautta annosteltuun asikloviiriin. Oraalisesti otettu valasikloviiri imeytyy hyvin ja muuttuu nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan valasikloviirihydrolaasi, ihmisen maksan erittämä entsyymi. Asikloviirin biologinen hyväksikäyttö 1 000 mg:sta valasikloviiria on 54 %; ruoka ei vähennä tätä.

Valasikloviirin farmakokineetiikka ei ole lineaarista. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa ja  $C_{max}$  nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeutisen annostason puitteissa. Biologinen hyötyosuus laskee, kun annos ylittää 500 mg. Keskimääräiset asikloviirin farmakokineettiset (PK) parametrit terveille vapaaehtoisille (munuaisten toiminta normaali) annettujen yksittäisten 250–2 000 mg annosten jälkeen kuvataan alla.

Asikloviirin PK-parameteri		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
$C_{max}$	mikrog/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{max}$	tuntia (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 mikrog/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{max}$  = huippupitoisuus plasmassa;  $T_{max}$  = aika huippupitoisuuden saavuttamiseen; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala.  $C_{max}$  ja AUC-arvot tarkoittavat keskimääräistä ± standardipoikkeamaa.  $T_{max}$ -arvot tarkoittavat keskimääräistä arvoa ja hajontaa.

Muuttumattoman valasikloviirin korkeimmat pitoisuudet plasmassa ovat vain noin 4 % korkeimmista asikloviiritasoista. Nämä ovat mitattavissa 30–100 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen; kolmen tunnin kuluttua määrät eivät ole enää mitattavissa. Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia sekä yksittäisannoksen että toistuvien annosten jälkeen. Herpes zoster- tai HIV-infektiot eivät muuta valasikloviirin tai asikloviirin farmakokineetiikkaa merkitsevästi oraalisen valasikloviiriannoksen jälkeen verrattuna terveisiin henkilöihin. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2 000 mg valasikloviiria neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet ovat samanlaisia tai korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, jotka saavat saman annoksen. Arvioidut vuorokausi-AUC:t ovat huomattavasti korkeampia.

### Jakautuminen

Valasikloviirin sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä (15 %). Imeytyminen selkäydinnesteeseen (CSF), määritettynä CSF/plasman AUC:n suhteella, on riippumatonta munuaisten toiminnasta: noin 25 % asikloviirilla ja metaboliitti 8-OH-ACV:lla ja noin 2,5 % metaboliitilla CMMG.

## Biotransformaatio

Oraalisesti otettu valasikloviiri muuttuu asikloviiriksi ja L-valiiniksi suoliston ja/tai maksan ensikierron metabolian kautta. Asikloviiri muuttuu pienessä määrin inaktiiviksi metaboliiteiksi 9(karboksimetoksi)metyyliguaniniiniksi (CMMG) alkoholin ja aldehydidehydrogenaasin vaikutuksesta ja 8-hydroksiasikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksidaasin vaikutuksesta. Noin 88 % yhdistetystä kokonaisaltistuksesta on peräisin asikloviirista, 11 % CMMG:stä ja 1 % 8-OH-ACV:stä. Valasikloviiri ja asikloviiri eivät kumpikaan metaboloitu sytokromi P450-entsyymien avulla.

## Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % mitatusta annoksesta) ja asikloviirin CMMG-metaboliittina (noin 14 % mitatusta annoksesta). 8-OH-ACV-metaboliittia on virtsassa vain vähän (< 2 % mitatusta annoksesta). Alle 1 % otetusta valasikloviiriannoksesta on mitattavissa virtsasta muuttumattomana. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia sekä valasikloviirin kertaannoksen että toistuvan annoksen jälkeen.

## **Erityisryhmät**

### Munuaisten vajaatoiminta

Asikloviirin eliminaatio on riippuvaista munuaisten toiminnasta ja asikloviirialtistus lisääntyy munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika valasikloviirin ottamisen jälkeen on noin 14 tuntia, kun se on noin 3 tuntia henkilöillä, joilla munuaistoiminta on normaalia (ks. kohta 4.2).

Plasman ja selkäydinnesteen altistusta asikloviirille ja sen metaboliiteille CMMG ja 8-OH-ACV arvioitiin vakaassa tilassa kuudella henkilöllä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 111 ml/min, vaihteluväli 91–144 ml/min), jotka saivat 2 000 mg joka kuudes tunti sekä kolmella henkilöllä, jonka munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyttä (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 26 ml/min, vaihteluväli 17–31 ml/min), jotka saivat 1 500 mg joka kahdestoista tunti. Sekä plasman että selkäydinnesteen asikloviiri-, CMMG ja 8-OH-ACV-pitoisuudet olivat keskimäärin 2-, 4- ja 5–6-kertaisia vakavan munuaishäiriön potilailla kuin niillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset selvitykset osoittavat, että maksan vajaatoiminta hidastaa valasikloviirin muuttumista asikloviiriksi, mutta se ei vaikuta muuttumisen määrään. Asikloviirin puoliintumisaikaan tällä ei ole vaikutusta.

### Raskaana olevat

Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa loppuraskauden aikana selvittänyt tutkimus osoitti, että raskaus ei vaikuta valasikloviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.6).

### Kulkeutuminen äidinmaitoon

Suun kautta otetun 500 mg valasikloviiriannoksen jälkeen äidinmaidon korkein asikloviiripitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 0,5–2,3-kertainen verrattuna äidin seerumin asikloviiripitoisuuteen. Rintamaidon keskimääräinen asikloviiripitoisuus oli 2,24 mikrog/ml (9,95 mikromoolia/l). Äidin valasikloviiriannos 500 mg kahdesti vuorokaudessa altistaisi imetettävän lapsen annokselle, joka vastaisi noin 0,61 mg/kg/vrk asikloviiria suun kautta. Asikloviirin puoliintumisaika rintamaidosta on samanlainen kuin seerumista. Muuttumattomaa valasikloviiria ei havaittu äidin seerumissa, rintamaidossa eikä lapsen virtsassa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvien annosten toksikologisista tutkimuksista tai genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittävästä tutkimuksista eivät osoita mitään erityistä vaaraa ihmisille.

Suun kautta annettu valasikloviiri ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla. Valasikloviiri metaboloituu melkein täydellisesti asikloviiriksi. Ihon alle pistetty asikloviiri ei saanut aikaan teratogeenisia vaikutuksia rotilla tai kaneilla kansainvälisesti hyväksytyillä tutkimusmenetelmillä. Lisätutkimuksissa rotilla havaittiin sikiöissä poikkeamia ja emällä toksisuutta ihonalaisilla annoksilla, jotka saivat aikaan 100 mikrog/ml pitoisuuden plasmassa (> 10-kertainen verrattuna pitoisuuteen, jonka 2 000 mg:n kerta-annos valasikloviiriä saa aikaan ihmisille, joiden munuaistoiminta on normaali).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### ***Tablettiäidin***

Maissitärkkelys  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumstearyylifumaraatti  
Selluloosajauhe

#### ***Kalvopäällyste***

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Makrogoli 400  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpinäkyvä PVC/PVdC – alumiiniläpipo inopakkaus tai OPA/Alu/PVC – alumiiniläpipainopakkaus tai PVC/Aclar – alumiiniläpipo inopakkaus

Pakkaus koot: 1, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 42, 90 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia. Sairaalapakkaus 50 (50 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22828

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.09.2008/31.08.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.11.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valaciclovir ratiopharm 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, bikonvex, avlång, filmdragerad tablett, märkt med ”VL”, en brytskåra och ”D” på den ena sidan och helt utan märkningar på den andra sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Varicella zoster-virus (VZV)-infektioner – bältros

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

Valaciclovir ratiopharm 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 ratiopharm är indicerat

- för behandling och suppression 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
  - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar.
- behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt 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).

##### Sytomegalovirus (CMV)-infektioner

Valaciclovir ratiopharm 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)-infektionert – bältros 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 1 000 mg tre gånger dagligen under sju dagar (3 000 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 1 000 mg tre gånger dagligen under minst sju dagar (3 000 mg total daglig dos) och under två dagar efter skorpbildning 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 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 ratiopharm att tas två gånger dagligen (1 000 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 ratiopharm kan förhindra blåsutveckling när det tas vid första tecken eller symtom på ett HSV-recidiv.

#### *Herpes labialis*

Vid herpes labialis (munsår) är valaciclovir 2 000 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 1 000 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.

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



### *Immunkompetenta vuxna och ungdomar ( $\geq 12$ år)*

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

### *Vuxna med nedsatt immunförsvar*

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

### *Profylax mot cytomegalovirus (CMV)-infektion och -sjukdom hos vuxna och ungdomar ( $\geq 12$ år)*

Dosen av valaciclovir är 2 000 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*

#### *Barn*

Säkerhet och effekt för valaciclovir hos barn under 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 vid administrering av valaciclovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Dosen av valaciclovir bör minskas till patienter med nedsatt njurfunktion i enlighet med i tabell 1 nedan.

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Studier med en valaciclovirdos på 1 000 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 (4 000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatininclearance (ml/min)	Dosering av valaciclovir <sup>a</sup>
Varicella zoster virus (VZV) -infektioner		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i>	$\geq 50$ 30 - 49 10 - 29	1 000 mg tre gånger dagligen 1 000 mg två gånger

Terapeutisk indikation	Kreatininclearance (ml/min)	Dosering av valaciklovir <sup>a</sup>
	< 10	dagligen 1 000 mg en gång dagligen 500 mg en gång dagligen
Herpes simplex (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	1 000 mg två gånger dagligen 1 000 mg en gång dagligen
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos vuxna och ungdomar med nedsatt immunförsvar (alternativ 1-dagsbehandling)</i>	≥ 50 30 – 49 10 – 29 < 10	2 000 mg två gånger dagligen 1 000 mg två gånger dagligen 500 mg två gånger dagligen 500 mg engångsdos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg en gång dagligen <sup>b</sup> 250 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång dagligen
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	2 000 mg fyra gånger dagligen 1 500 mg fyra gånger dagligen 1 500 mg tre gånger dagligen 1 500 mg två gånger dagligen 1 500 mg en gång dagligen

<sup>a</sup> För patienter på intermittent hemodialys: under dialysdagarna ska dosen ges efter dialys.

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

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir 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 dödligt, har rapporterats i samband med valaciklovirbehandling. När valaciklovir förskrivs ska patienten informeras om tecknen och symtomen och följas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppstår ska valaciklovir omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av valaciklovir får behandling med valaciklovir aldrig återinsättas hos 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 (4 000 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 4 000 mg ges till dessa patienter.

Det finns inga tillgängliga data på 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 därför ska försiktighet iakttas när dagliga doser över 4 000 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 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 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 pga 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).

### Hjälpämnen

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Valaciklovir 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 1 000 mg valaciklovir 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 valaciklovir 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 valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som exponeras för högre aciklovirdoser genom valaciklovir (t ex vid doser avsedda för zosterbehandling eller CMV-profylax), ska försiktighet iaktas 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 valaciklovir 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 valaciklovir och en medelstor mängd data på 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). 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 valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken.

## Amning

Aciklovir, huvudmetaboliten av valaciklovir, utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av valaciklovir 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). Valaciklovir bör användas med försiktighet under amning och endast när det är kliniskt indicerat.

## Fertilitet

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten hos råttor som doserats per oralt. Vid höga parenterala aciklovirdoser 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 400–1 000 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 valaciklovir 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 valaciklovir 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 ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ )
- mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- ingen känd frekvens (kan inte 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 valaciklovir.

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 valaciklovir, och observerats i kliniska prövningar, har biverkningsincidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen omfattar 5855 personer som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar vilka täcker flera indikationsområden (behandling av herpes zoster, behandling eller suppression 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 samt centrala och perifera nervsystemet*

vanliga: yrsel

mindre vanliga: förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, tremor, agitation

sällsynta: ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symptom, delirium

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 (8 000 mg dagligen) valaciklovir 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, leverenzym)

### *Hud och subkutan vävnad*

vanliga: hudutslag inklusive fotosensibilitet, pruritus

mindre vanliga: urtikaria

sällsynta: angioödem

ingen känd frekvens: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska (DRESS)

### *Njurar och urinvägar*

mindre vanliga: njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)

sällsynta: nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med högre doser än de rekommenderade doserna)

ingen känd frekvens: tubulointerstitiell nefrit.

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 hivsjukdom, som i kliniska prövningar erhållit höga doser (8000 mg dagligen) valaciklovir under längre perioder. Sådana komplikationer har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciklovir 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Akut njursvikt och neurologiska symtom inklusive förvirring, hallucinationer, agitation, medvetandesänkning och koma har rapporterats hos patienter som fått överdos 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 överdos 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 symptomgivande överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Virushämmande medel för systemiskt bruk

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukletider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B11

### 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 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 nukleosidanalog 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 värddar och att det endast påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t ex organ- eller benmargstransplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom och hivinfekterade personer.

### **Klinisk effekt och säkerhet**

#### Bältros

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 herpesneuralgi. Valaciklovir minskar risken för ögonkomplikationer vid okulär herpes 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 simplexinfektioner

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/mm<sup>3</sup>. 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 1484 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 genomgått 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 minskas inte av födointag.

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 (PK) parametrarna för aciklovir beräknas följande enkeldoser om 250 till 2000 mg valaciklovir till friska försökspersoner med normal njurfunktion, se tabellen nedan.

Aciklovir PK-parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 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	h mikrog/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. Värden för  $C_{max}$  och AUC anger medelvärdet ± standardavvikelse. Värden 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 2 000 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

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 00 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 vid nedsatt leverfunktion minskar den hastighet med vilken valaciklovir omvandlas till aciklovir men inte graden av omvandlingen. Halveringstiden av aciklovir påverkas inte.

### Gravida kvinnor

En farmakokinetisk studie med valaciklovir och aciklovir under sen graviditet visar att graviditet inte påverkar valaciklovirs farmakokinetik (se avsnitt 4.6).

### 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 det ammande barnet exponeras för en daglig oral aciklovirdos på ca 0,61 mg/kg/dag. Aciklovirs

eliminationshalveringstid från bröstmjölk är jämförbar med den från serum. Oförändrat valaciklovir har inte detekterats i serum hos modern, bröstmjölk eller urin från spädbarnet.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Valaciklovir var inte teratogent i rättor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt erkända tester framkallar inte teratogena effekter hos rättor och kaniner. I tilläggsstudier på rättor sågs fostermissbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger aciklovirplasmanivåer på 100 mikrog/ml (> 10 gånger högre än 2 000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### ***Tablettkärna***

Majsstärkelse  
Kroskarmellosnatrium  
Natriumstearylfumarat  
Cellulosapulver

#### ***Filmdragering***

Hypromellos  
Titandioxid  
Makrogol 400  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparent PVC/PVdC – aluminiumblistorförpackning eller OPA/Alu/PVC – aluminiumblistorförpackning eller PVC/Aclar – aluminiumblistorförpackning  
Förpackningsstorlekar: 1, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 42, 90 ja 112 filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning 50 (50 x 1) filmdragerade tabletter.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

22828

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

16.09.2008/31.08.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.11.2022