

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valorin 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg valasikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sininen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti (18,4 x 7,2 mm), jonka molemmilla puolilla on osittainen jakouurre. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”F” ja toiselle puolelle ”9” ja ”3”.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster virus (VZV) -infektiot – herpes zoster

Valasikloviiria käytetään *herpes zoster* -infektion (vyöruusun) ja silmän alueen *herpes zoster* -infektion hoitoon aikuisilla, joilla on normaali immuunivaste (ks. kohta 4.4).

Valasikloviiria käytetään vyöruusun hoitoon aikuisilla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt immuunivaste (ks. kohta 4.4).

Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)

Valasikloviiria käytetään

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, mukaan lukien
 - genitaalisherpeksen primaari-infektion hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla
 - genitaalisherpeksen uusintainfektioiden hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla
 - uusiutuvan genitaalisherpeksen estohoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla
- uusiutuneiden silmän alueen HSV-infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty HSV-infektion saaneilla potilailla, joiden immuunivaste on puutteellinen muiden syiden kuin HIV-infektion vuoksi (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirusinfektiot (CMV)

Valasikloviiri on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion (CMV) aiheuttamien ja elinsiirrosta seuraavien tautien estohoidoksi aikuisilla ja nuorilla (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varicella zoster virus (VZV) -infektiot – vyöruusu ja silmän zoster-infektiot

Potilaita tulee neuvoo aloittamaan hoito mahdollisimman pian *herpes zoster* -diagnoosin jälkeen. Tietoja ei ole yli 72 tuntia vyöruusuhoitotuman puhkeamisen jälkeen aloitetusta hoidosta.

Immuunivasteeltaan normaalit aikuiset

Immuunivasteeltaan normaalien potilaiden annos on 1 000 mg kolmesti vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan (3 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Immuunipuutteelliset aikuiset

Immuunipuutteellisten potilaiden annos on 1 000 mg kolmesti vuorokaudessa vähintään seitsemän vuorokauden ajan (3 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos) ja kahden vuorokauden ajan vaurioalueiden kuorettumisen jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Viruslääkehoitoa suositellaan immuunipuutteellisille potilaille, joilla ilmenee oireita viikon kuluessa vesikkelien muodostumisesta, tai milloin tahansa ennen vaurioalueiden täydellistä kuorettumista.

Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) hoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat), joiden immuunivaste on normaali

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa (1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta).

Uusintainfektioiden yhteydessä hoidon keston tulee olla kolmesta viiteen vuorokautta. Primaari-infektioiden yhteydessä, jotka voivat olla vaikeampia, hoitoa saatetaan joutua jatkamaan kymmeneen vuorokauteen. Annostus on aloitettava mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. *Herpes simplex* -infektion uusiutumisen yhteydessä annostus on ihanteellista aloittaa infektion esioirevaiheessa tai välittömästi ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Valasikloviiri voi estää leesioden muodostumisen, kun sitä otetaan HSV-infektion uusiutumisen ensimerkkien ja oireiden ilmaantuessa.

Herpes labialis

Herpes labialis -infektion (yskänrokon) yhteydessä 2 000 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan on tehokas hoito aikuisilla ja nuorilla. Toinen annos tulee ottaa noin 12 tuntia (ei aiemmin kuin 6 tuntia) ensimmäisen annoksen jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Tätä annostusta käytettäessä hoidon ei pidä jatkua yhtä vuorokautta pitempään, koska on osoitettu, ettei siitä ole enempää kliinistä hyötyä. Hoito tulee aloittaa heti yskänrokon ensimmäisten oireiden (esimerkiksi kihelmöinnin, kutinan tai polttelun) ilmaantuessa.

Immuunipuutteelliset aikuiset

Immuunipuutteellisten aikuisten HSV-infektion hoidossa annos on 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään viiden vuorokauden ajan potilaan kliinisen ja immunologisen tilan arvioinnin jälkeen. Primaari-infektioiden, jotka voivat olla vakavampia, hoitoa voi olla tarpeen jatkaa kymmenen päivää. Lääkehoito tulee aloittaa mahdollisimman aikaisin. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta). Paras kliininen hyöty saavutetaan, kun hoito aloitetaan 48 tunnin kuluessa. Leesioden kehittymistä on suositeltavaa seurata tarkasti.

Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) uusiutumisen ehkäisy aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat), joiden immuunivaste on normaali

Annos on 500 mg valasikloviiria kerran vuorokaudessa. Joillekin potilaille, joilla infektio uusiutuu

hyvin usein (≥ 10 vuodessa ilman hoitoa), saattaa olla hyödyllisempää ottaa 500 mg:n vuorokausiannos jaettuna (250 mg kahdesti vuorokaudessa). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Hoito tulee arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Immuunipuutteelliset aikuiset

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Hoito tulee arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Sytomegalovirusinfektion (CMV) estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 -vuotiailla)

Valasikloviiri-annos on 2 000 mg neljästi vuorokaudessa. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Hoidon kesto on tavallisesti 90 vuorokautta, mutta hoitoa saatetaan joutua pidentämään potilailla, joiden infektoriski on suuri.

Eritisyryhmät

Pediatriset potilaat

Valasikloviirin tehoa ei ole arvioitu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Munuaisten heikentyneen toiminnan mahdollisuus iäkkäillä potilailla tulee ottaa huomioon, ja annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta). Riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa valasikloviiria potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia. Valasikloviiri-annosta tulee pienentää alla olevan taulukon 1 mukaisesti potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Ajoittaista hemodialyysihoitoa saaville potilaille valasikloviiri-annos tulee antaa hemodialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi, erityisesti silloin, kun munuaisten toiminta muuttuu nopeasti, esimerkiksi heti munuaissiirron tai siirteen tarttumisen jälkeen. Valasikloviiri-annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

1 000 mg:n valasikloviiri-annoksella aikuisilla potilailla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikkea kirroosi (maksan synteetitöiminta on säilynyt). Pitkälle edennyttä kirroosia (häiriöt maksan synteetitöiminnassa ja näyttöä porttilaskimon verenkierron oikovirtauksesta systeemiseen verenkiertoon) sairastavista aikuisista potilaista saatujen farmakokineettisten tulosten perusteella annostusta ei ilmeisesti tarvitse muuttaa. Kliinisiä kokemuksia on kuitenkin vain vähän. Suuremmat annokset (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa), ks. kohta 4.4.

Taulukko 1. ANNOKSEN MUUTTAMINEN HEIKENTYNEESSÄ MUNUAISTEN TOIMINNASSA

Käyttöaiheet	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valasikloviiri-annos ^a
<i>Varicella Zoster</i> -virusinfektiot (VZV)		
<i>Herpes zoster</i> -infektion (vyöruusun) hoito sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla että aikuisilla, joiden	≥ 50	1 000 mg 3 kertaa/vrk
	30–49	1 000 mg 2 kertaa / vrk

immuunivaste on normaali	10–29	1 000 mg kerran vuorokaudessa
	< 10	500 mg kerran vuorokaudessa
<i>Herpes simplex</i> -virusinfektiot (HSV)		
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
- aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥ 30	500 mg 2 kertaa / vrk
	< 30	500 mg kerran vuorokaudessa
- immuunipuutteelliset aikuiset	≥ 30	1 000 mg 2 kertaa / vrk
	< 30	1 000 mg kerran vuorokaudessa
<i>Herpes labialis</i> -infektioiden (yskänrokon) hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali (vaihtoehtoinen 1 vuorokauden annos)	≥ 50	2 000 mg kahdesti vuorokaudessa
	30–49	1 000 mg kahdesti vuorokaudessa
	10–29	500 mg kahdesti vuorokaudessa
	< 10	500 mg kerta-annoksena
<i>HSV-infektioiden ehkäisy</i>		
- aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥ 30	500 mg kerran vuorokaudessa ^b
	< 30	250 mg kerran vuorokaudessa
- immuunipuutteelliset aikuiset	≥ 30	500 mg kahdesti vuorokaudessa
	< 30	500 mg kerran vuorokaudessa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV)		
<i>CMV-infektion estohoito aikuisilla ja nuorilla elinsiirtopotilailla</i>	≥ 75	2 000 mg 4 kertaa/vrk
	50–<75	1 500 mg 4 kertaa/vrk
	25–<50	1 500 mg 3 kertaa/vrk
	10–<25	1 500 mg 2 kertaa / vrk
	< 10 tai dialyysissa	1 500 mg kerran vuorokaudessa

a Ajoittaista dialyysihoitoa saaville potilaille annos tulee antaa dialyysin jälkeen dialyysipäivinä.

b HSV-infektioiden ehkäisyssä potilailla, joiden immuunivaste on normaali ja joilla on ollut ≥ 10 uusiutumisinfektiota vuodessa, saatetaan saavuttaa paremmat tulokset annoksella 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille, asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)

DRESS-reaktioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on ilmoitettu

valasikloviirilääkityksen yhteydessä. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista, ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos DRESS-reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, valasikloviirin käyttö on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan). Jos potilaalla on valasikloviirin käytöstä johtuva DRESS, valasikloviirihoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

Nesteytys

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidettaessa potilaita, joilla on nestevajauksen vaara (erityisesti iäkkäät potilaat).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat sekä iäkkäät potilaat

Asikloviiri eliminoituu munuaispuhdistuman kautta. Siksi valasikloviiri-annosta tulee pienentää potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyttä iäkkäillä potilailla, ja siksi annoksen pienentämisen tarve tulee ottaa huomioon tällä potilasryhmällä. Sekä iäkkäillä potilailla että potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, on tavanomaista suurempi riski saada neurologisia haittavaikutuksia. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti tällaisten haittavaikutusten havaitsemiseksi. Ilmoitetuissa tapauksissa nämä haittavaikutukset korjaantuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Suuremmat valasikloviiri-annokset heikentyneen maksan toiminnan ja maksasiirron yhteydessä

Tietoja ei ole saatavilla suurempien valasikloviiri-annosten (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa) käytöstä potilailla, joilla on jokin maksasairaus. Erityisiä tutkimuksia valasikloviirista ei ole tehty maksasiirtopotilailla. Tämän vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa yli 4 000 mg:n annoksia näille potilaille.

Zoster-infektion hoito

Kliinistä vastetta tulee seurata tarkasti erityisesti immuunipuutteellisilla potilailla. Laskimonsisäistä viruslääkehoitoa tulee harkita, kun suun kautta annettavalla hoidolla saavutetun vasteen katsotaan olevan riittämätön.

Sellaisia potilaita, joilla on komplisoitunut *herpes zoster*, ts. sellainen, johon liittyy sisäelinten vaikutusta, yleistynyt *herpes zoster*, motoriikkaan liittyvää neuropatiaa, enkefaliitti ja aivoverenkiertoon liittyviä komplikaatioita, tulee hoitaa laskimonsisäisellä viruslääkehoidolla.

Lisäksi laskimonsisäisellä viruslääkehoidolla tulee hoitaa sellaisia immuunipuutteellisia potilaita, joilla on silmän alueen *herpes zoster*, tai potilaita, joilla on suuri sairauden yleistymisen ja sisäelinten vaikutuksen riski.

Genitaalierpesinfektion tarttuminen

Potilaita tulee neuvoa välttämään yhdyntää silloin, kun heillä on oireita, vaikka viruslääkehoito olisi aloitettu. Virusten erittyminen vähenee huomattavasti viruslääkkeillä toteutettavan ehkäisyhoidon aikana. Tartuntavaara on kuitenkin olemassa. Tämän vuoksi valasikloviiri-hoidon lisäksi suositellaan, että potilaat kiinnittävät huomiota turvalliseen seksikäyttäytymiseen.

Silmän alueen HSV-infektiot

Kliinistä vastetta tulee seurata tarkasti näillä potilailla. Laskimonsisäistä viruslääkehoitoa tulee harkita, kun suun kautta annettavalla hoidolla saavutettu vaste ei todennäköisesti ole riittävä.

CMV-infektiot

Valasikloviirin tehokkuutta koskevat tiedot, jotka on saatu sellaisista potilaista (~200), joilla on suuri CMV-sairauksien (esimerkiksi CMV-positiivinen luovuttaja / CMV-negatiivinen saaja tai antitymosyytti globuliinin induktiohoito) riski, osoittavat valasikloviirin sopivan käytettäväksi näillä potilailla vain silloin, kun turvallisuuskysymykset sulkevat pois valgansikloviirin tai gansikloviirin käytön.

CMV-sairauksien estohoidossa tarvittava suuri valasikloviiri-annos saattaa aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, mukaan lukien keskushermoston poikkeamia, kuin pienemmällä, muissa

käyttöaiheissa annetuilla annoksilla on havaittu (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata tarkasti munuaisten toiminnan muutosten varalta, ja annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valasikloviiria ja nefrotoksiineja sisältäviä lääkevalmisteita tulee käyttää yhdessä varoen, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti tällaisia lääkevalmisteita käytettäessä. Tämä koskee tällaisten lääkevalmisteiden antamista samanaikaisesti aminoglykosidien, platinan orgaanisten yhdisteiden, jodivarjoaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa.

Asikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomassa muodossa virtsaan aktiivisen munuaistiehyiden erityksen kautta. 1 000 mg:n valasikloviiri-annoksen jälkeen simetidiini ja probenesidi vähentävät asikloviirin munuaispuhdistumaa noin 25 % ja lisäävät asikloviirin AUC-arvoa noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivisen erityksen munuaisten kautta. Simetidiini ja probenesidi yhdessä valasikloviirin kanssa lisäävät asikloviirin AUC-arvoa noin 65 %. Muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet (esimerkiksi tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivisen tiehyterityksen kanssa tai estävät sen, voivat lisätä asikloviiripitoisuuksia tämän mekanismin kautta. Vastaavasti myös valasikloviirin antaminen voi lisätä samanaikaisesti annettavien aineiden pitoisuuksia plasmassa.

Valasikloviirista (esimerkiksi *herpes zoster* -infektion hoitoannoksina tai CMV:n estohoitoannoksina) suuremman asikloviirialtistuksen saavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti lääkkeitä, jotka estävät aktiivisen munuaistiehyiden erityksen.

Asikloviirin sekä mykofenolaattimotefiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressantti) inaktiivisen metaboliitin plasma-AUC-arvojen on todettu nousevan, kun näitä aineita annetaan yhtä aikaa. Muutoksia ei ole havaittu huippupitoisuuksissa eikä AUC-arvoissa annettaessa valasikloviiria ja mykofenolaattimotefiilia samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Kyseisen yhdistelmän käytöstä on vain vähän kliinisiä kokemuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereissä on saatavilla rajallinen määrä tietoa valasikloviirin käytöstä ja kohtuullinen määrä tietoa asikloviirin käytöstä raskauden aikana (rekistereissä on dokumentoitu raskauden onnistuminen naisilla, jotka ovat altistuneet valasikloviirille tai suun kautta tai laskimonsisäisesti annetulle asikloviirille [valasikloviirin aktiiviselle metaboliitille]): 111 ja 1 246 raskaudesta (29 ja 756 altistunut raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana) ja valmisteen myyntiintulon jälkeen saadut kokemukset osoittavat, ettei epämuodostumia eikä toksisuutta sikiöllä tai vastasyntyneellä ole havaittu. Eläinkokeissa valasikloviirilla ei ole havaittu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Valasikloviirin tärkein metaboliitti, asikloviiri, erittyy rintamaitoon. Valasikloviirin hoitoannoksilla ei kuitenkaan odoteta olevan vaikutusta rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille, koska lapsen saama annos on alle kaksi prosenttia laskimonsisäisesti annetusta asikloviiriannoksesta, joka annetaan hoitona vastasyntyneen herpes-infektioon (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulee käyttää varoen imetyksen aikana ja ainoastaan kliinisen tarpeen mukaan.

Hedelmällisyys

Valasikloviiri ei vaikuttanut annoksen suun kautta saaneiden rottien hedelmällisyyteen. Asikloviirin suurilla parenteraalisilla annoksilla on havaittu kivesten surkastumista ja aspermatogeneesia rotilla ja koirilla. Valasikloviirilla ei ole tehty ihmisen hedelmällisyyden tutkimuksia, mutta 20 potilaalla ei ilmoitettu muutoksista sperman määrässä, liikkuvuudessa eikä morfologiassa kuuden kuukauden hoidon jälkeen, jonka aikana potilaat saivat 400–1 000 mg asikloviiria vuorokaudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaiden kliininen tila ja valasikloviirin haittavaikutusprofiili tulee ottaa huomioon harkittaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Lisäksi lääkkeen toimintakykyä heikentävää vaikutusta tällaisten toimien yhteydessä ei ole mahdollista ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset, joista valosikloviirilla kliinisissä kokeissa hoidetut potilaat ilmoittivat vähintään kerran, olivat päänsärky ja pahoinvointi. Vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombositopenista purppuraa / hemolyyttista ureemista oireyhtymää, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, neurologisia toimintahäiriöitä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4) käsitellään tarkemmin muissa kohdissa.

Haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa elinluokitusjärjestelmän luokittelun ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutusten luokittelussa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia:

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella, jos tutkimuksissa todettiin yhteys valasikloviiriin.

Sellaisista haittavaikutuksista, joita on tunnistettu valmisteen myyntiintulon jälkeen saaduista kokemuksista, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, haittavaikutuksen yleisyysluokka on määritetty käyttämällä piste-estimaatin varovaisinta arvoa ("kolmen sääntöä"). Haittavaikutusten yleisyysluokka on määritetty valmisteen myyntiintulon jälkeen saaduista kokemuksista tunnistettujen ja kliinisissä tutkimuksissa havaittujen, valasikloviiriin liittyvien haittavaikutusten tutkimuksissa esiintyvyyden perusteella. Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokanta perustuu 5 855 koehenkilöön, jotka on altistettu valasikloviirille kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin useita käyttöaiheita (*herpes zoster*-infektion hoito, genitaalierheksen hoito/ehkäisy ja yskänrokon hoito).

Kliinisten tutkimusten tiedot

Hermosto	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	pahoinvointi

Myyntiintulon jälkeen saadut tiedot

Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	leukopenia, trombositopenia
Leukopeniaa on ilmoitettu pääasiassa immuunipuutteisilla potilailla.	
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	anafylaksi
Psyykkiset häiriöt ja hermosto	
Yleinen:	huimaus
Melko harvinainen:	sekavuus, aistiharhat, alentunut tajunnan taso, vapina, levottomuus
Harvinainen:	ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoosioireet, sekavuustilat

Neurologiset häiriöt, jotka joskus voivat olla vakavia, saattavat liittyä enkefalopatiaan ja niihin saattaa liittyä sekavuutta, levottomuutta, kouristuksia, aistiharhoja ja koomaa. Nämä haittavaikutukset korjaantuvat yleensä ja niitä esiintyy yleensä sellaisilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, tai muiden altistavien tekijöiden yhteydessä (ks. kohta 4.4). Neurologisia reaktioita on havaittu suuria valasikloviiri-annoksia (8 000 mg/vrk) CMV:n estohoitona saavilla elinsiirtopotilailla useammin kuin pienempiä annoksia muihin käyttöaiheisiin saavilla potilailla.	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	dyspnea
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	oksentelu, ripuli
Melko harvinainen:	vatsavaivat
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	korjautuva maksan toiminta-arvojen suureneminen (esimerkiksi bilirubiini, maksaentsyymit)
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen:	ihottumat, mm. valonyliherkkyys, kutina
Melko harvinainen:	urtikaria
Harvinainen:	angioedeema
Tuntematon:	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	munuaiskipu, hematuria (usein yhdessä muiden munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten kanssa)
Harvinainen:	heikentynyt munuaisten toiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka saavat suositusta suurempia annoksia).
Tuntematon:	tubulointerstitiaa linefriitti
Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan. Asikloviirikiteiden muodostumisesta tiehyissä on myös ilmoitettu. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidon aikana (ks. kohta 4.4).	

Lisätietoja erityisryhmistä

Munuaisten vajaatoimintaa, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiamia ja trombosytopeniaa (toisinaan yhtä aikaa) on ilmoitettu vaikeasti immuunipuutteisilla aikuisilla potilailla, etenkin potilailla, joilla oli pitkälle edennyt HIV-infektio, kun nämä potilaat käyttivät suuria valasikloviiri-annoksia (8 000 mg/vrk) pitkiä aikoja kliinisten tutkimusten yhteydessä. Näitä löydöksiä on havaittu myös samoja perussairauksia tai samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutista munuaisten vajaatoiminnasta ja neurologisista oireista, kuten sekavuudesta, aistiharhoista, levottomuudesta, alentuneesta tajunnan tasosta ja koomasta, on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksen valasikloviiria. Pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä myös. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta tahaton yliannostus voidaan välttää. Useissa ilmoitetuissa tapauksissa kyse oli potilaista, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt, ja iäkkäistä potilaista, jotka saivat toistuvasti yliannoksen, koska annosta ei ollut pienennetty asianmukaisesti.

Hoito

Potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden merkkien varalta. Hemodialyysi tehostaa merkittävästi asikloviirin eliminaatiota verestä, joten sitä voidaan harkita oireita aiheuttavan yliannostuksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB11

Vaikutusmekanismi

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

Valasikloviiri muuttuu ihmisessä nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan valasikloviirihydrolaasi.

Asikloviiri estää spesifisesti herpesvirusten toimintaa ja tehoa *in vitro* tyyppien 1 ja 2 *herpes simplex* -viruksiin (HSV), vesirokkovirukseen (*varicella zoster* -virus, VZV), sytomegalovirukseen (CMV), Epstein-Barr-virukseen (EBV) ja ihmisen herpesvirus 6:een (HHV-6). Aktiiviseen trifosfaattimuotoonsa fosforyloitunut asikloviiri estää herpesviruksen DNA-synteesiä.

Fosforylaation ensimmäinen vaihe edellyttää jonkin virusspesifisen entsyymin toimintaa. HSV-, VZV- ja EBV-virusten kohdalla kyseinen entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi (TK), jota esiintyy 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 loppuosa (konversio monofosfaatista trifosfaatiksi) tapahtuu solun kinaasien välityksellä. Asikloviiritrifosfaatti estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasia. Tämän nukleosidianalogin liittyminen viruksen DNA-ketjuun aiheuttaa ketjun päättymisen, jolloin viruksen DNA-synteesi pysähtyy ja viruksen monistuminen estyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä siitä, että fenotyypistä puuttuu tymidiinikinaasi. Tällaisen viruksen selviytymismahdollisuudet luonnollisen isännän elimistössä ovat tavanomaista huonommat. Asikloviiriherkkyyden heikentymisen on kuvattu johtuneen pienistä muutoksista joko viruksen tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Näiden varianttien virulenssi on suunnilleen samanlainen kuin villityypin viruksen.

Asikloviirihoitoa tai -estohoitoa käyttäviltä potilailta saatujen kliinisten HSV- ja VZV-isolaattien seuranta on osoittanut, että virukset, joiden herkkyys asikloviirille on heikentynyt, ovat erittäin harvinaisia immuunipuolustukseltaan normaaleilla henkilöillä ja niitä tavataan vain silloin tällöin vaikeasti immuunipuutteisilla henkilöillä, esimerkiksi elin- tai luuydinsiirteen saaneilla henkilöillä, kemoterapiaa saavilla syöpäpotilailla ja HIV-positiivisilla henkilöillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Varicella Zoster -virusinfektio

Valasikloviiri nopeuttaa kivunlievitystä: se lyhentää *herpes zoster* -infektioon liittyvän kivun kestoa ja vähentää niiden potilaiden osuutta, joilla esiintyy *herpes zoster* -infektioon liittyvää kipua. Tämä kattaa myös akuutin ja yli 50-vuotiailla potilailla myös herpes-infektion jälkeisen hermosäryn. Valasikloviiri vähentää silmän alueen *herpes zoster* -infektion silmäkomplikaatioiden riskiä.

Laskimonsisäisen hoidon katsotaan yleensä olevan standardin mukainen *herpes zoster* -infektion hoito immuunipuutteisilla potilailla. Rajalliset tiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että valaskloviirista on kliinistä hyötyä VZV-infektion (*herpes zoster*) hoidossa tietyillä immuunipuutteisilla potilailla, muun muassa sellaisilla potilailla, joilla on syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, lymfooma, leukemia tai kantasolusiirteitä.

Herpes simplex -virusinfektiot

Valasikloviiria tulee antaa silmän alueen HSV-infektioiden hoitona soveltuvien hoito-ohjeiden mukaan.

Tutkimuksia genitaalierpeksen hoidosta ja ehkäisystä valasikloviirilla on tehty potilailla, joilla on sekä HIV- että HSV-infektio ja joilla keskimääräinen CD4-solunäärä oli > 100 solua/mm³. Valasikloviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa oli tehokkaampi kuin 1 000 mg kerran vuorokaudessa oireisten uusintainfektioiden estossa. Uusintainfektioiden hoidossa valasikloviirilla 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa oli sama vaikutus episodin keston kuin asikloviirilla annoksella 200 mg viidesti vuorokaudessa. Valasikloviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea immuunikato.

Valasikloviirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasikloviirin on osoitettu olevan tehokas *herpes labialis* -infektioiden (yskänrokon), kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuvan mukosiitin, kasvoihin palanneen HSV-infektion uusiutumisen ja *herpes gladiatorum* -infektion hoidossa. Asikloviirista aiemmin saatujen kokemusten perusteella valasikloviiri vaikuttaa olevan yhtä tehokas kuin asikloviiri *erythema multiforme*, *eczema herpeticum* ja herpes-viruksen aiheuttamien ajosten hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumista aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali, kun sitä otetaan ehkäisyhoitona ja potilaat kiinnittävät huomiota turvalliseen seksikäyttäytymiseen. Lumelääkekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 1 484 heteroseksuaalista aikuista paria, joiden immuunivaste on normaali ja joista vain toisella oli HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat huomattavan tartuntariskin alenemisen: 75 % (oireellinen HSV-2-infektion tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (yleinen HSV-2-infektion tartunta) valasikloviirilla lumelääkkeeseen verrattuna. Virusten erittymistä koskeneeseen alatutkimukseen osallistuneiden koehenkilöiden joukossa valasikloviiri vähensi erittymistä merkittävästi (73 %) lumelääkkeeseen verrattuna (lisätietoja tarttumisen vähenemisestä, ks. kohta 4.4).

Sytomegalovirusinfektio (ks. kohta 4.4)

CMV-infektion estohoito valasikloviirilla elinsiirron (munuaisen, sydämen) saavilla potilailla vähentää akuutin siirteen hylkimisen, opportunististen infektioiden ja muiden herpes-virusinfektioiden (HSV, VZV) ilmaantuvuutta. Suoraa vertailevaa tutkimusta ei ole tehty valgansikloviirin kanssa optimaalisen terapeuttisen hoidon määrittämistä varten elinsiirtopotilaille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Valasikloviirista saatavan asikloviirin biologinen hyötöosuus on noin 3,3–5,5-kertainen aiemmin havaittuun suun kautta otettavaan asikloviiriin verrattuna. Kun valasikloviiria annetaan suun kautta, se imeytyy hyvin ja nopeasti ja muuttuu lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan ihmisen maksasta eristetty entsyymi, valasikloviiri-hydrolaasi. 1 000 mg:n valasikloviiri-annoksesta saatavan asikloviirin biologinen hyötöosuus on 54 %, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Valasikloviirin farmakokineetiikka ei ole annoksesta riippuvainen. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa. C_{\max} nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeuttisen

annostason puiteissa. Biologinen hyötyosuus laskee, kun annos ylittää 500 mg. Alla on esitetty asikloviirin farmakokineettisten (PK) parametrien arviot yksittäisten 250–2 000 mg:n valasikloviiri-annosten jälkeen, jotka annettiin terveille koehenkilöille, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Asikloviirin PK-parametri		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogrammaa/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 x mikrogrammaa/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = huippupitoisuus; T_{max} = aika huippupitoisuuteen; AUC = pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala. C_{max} - ja AUC-arvot ovat keskiarvoja ± vakiopoikkeama. T_{max} on mediaani ja alue.

Muuttumattoman valasikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat vain noin 4 % asikloviirin huipputasoista, ne ilmaantuvat keskimäärin 30–100 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ja ovat mitattavan määrän rajalla tai sen alle kolme tuntia annoksen antamisen jälkeen. Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineettiset profiilit ovat samanlaiset kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. *Herpes zoster*-, *herpes simplex*- ja HIV-infektioit eivät muuta merkittävästi valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa terveisiin aikuisiin verrattuna, kun valasikloviiri on annettu suun kautta. Elinsiirtopotilailla, jotka saivat 2 000 mg valasikloviiriä neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet olivat samanlaiset tai suuremmat kuin saman annoksen saaneilla terveillä vapaaehtoisilla. Arvioidut AUC-vuorokausiarvot ovat selvästi suuremmat.

Jakautuminen

Valasikloviiri sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin (15 %) plasman proteiineihin. Munuaisten toiminta ei vaikuta selkäydinnesteen (CSF) läpäisevyyteen, joka määritetään CSF-/plasma-AUC-suhteesta. Asikloviirin ja 8-OH-ACV -metaboliitin läpäisevyys oli noin 25 %, ja CMMG -metaboliitin läpäisevyys oli noin 2,5 %.

Biotransformaatio

Kun valasikloviiriä annetaan suun kautta, se muuttuu asikloviiriksi ja L-valiiniksi alkureitin metaboliassa suolistossa ja/tai maksassa. Asikloviiri muuttuu vähäisessä määrin 9(karboksimetoksi)metyyliiguaaniini (CMMG) -metaboliitiksi alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin kautta sekä 8-hydroksi-asikloviiri (8-OH-ACV) -metaboliitiksi aldehydioksidaasin kautta. Noin 88 % plasman yhdistetystä kokonaisaltistuksesta liittyy asikloviiriin, 11 % CMMG:hen ja 1 % 8-OH-ACV:hen. Valasikloviiri ja asikloviiri eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % palautuneesta annoksesta) ja asikloviirin CMMG -metaboliittina (noin 14 % palautuneesta annoksesta). 8-OH-ACV -metaboliittia on havaittavissa vain pieniä määriä virtsassa (< 2 % palautuneesta annoksesta). Alle 1 % annetusta valasikloviiri-annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin kolme tuntia sekä valasikloviirin kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Asikloviirin eliminaatio korreloituu munuaisten toimintaan, ja asikloviirille altistuminen lisääntyy munuaisten toiminnan heikentyessä enemmän. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 14 tuntia valasikloviirin antamisen jälkeen. Munuaisten toiminnan ollessa normaalia tämä aika on noin kolme tuntia (ks. kohta 4.2).

Asikloviirille ja sen CMMG- ja 8-OH-ACV -metaboliiteille altistumista plasmassa ja selkäydinnesteessä (CSF) arvioitiin vakaassa tilassa, kun useita valasikloviiri-annoksia oli annettu kuudelle koehenkilölle, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (keskimääräinen kreatiinipuhdistuma 111 ml/min, alueella 91–144 ml/min), jotka saivat 2 000 mg kuuden tunnin välein, ja kolmelle koehenkilölle, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen CLcr

26 ml/min, alueella 17–31 ml/min), jotka saivat 1 500 mg 12 tunnin välein. Plasmassa ja selkäydinnesteessä asikloviirin, CMMG:n ja 8-OH-ACV:n pitoisuudet olivat keskimäärin 2, 4 ja 5–6 kertaa suuremmat potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia.

Heikentynyt maksan toiminta

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että heikentynyt maksan toiminta vähentää valasikloviirin asikloviiriksi muuttumisen nopeutta, mutta ei muuttumismäärää. Vaikutusta asikloviirin puoliintumisaikaan ei ole.

Raskaana olevat naiset

Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikasta raskauden loppuvaiheessa tehty tutkimus on osoittanut, että raskaus ei vaikuta valasikloviirin farmakokinetikkaan.

Erittyminen rintamaitoon

500 mg:n valasikloviiri-annoksen (suun kautta) ottamisen jälkeen asikloviirin huippupitoisuudet (C_{max}) rintamaidossa vaihtelivat 0,5-kertaisesta 2,3-kertaiseen verrattuna asikloviirin vastaavaan pitoisuuteen äidin seerumissa. Asikloviirin keskimääräinen pitoisuus rintamaidossa oli 2,24 mikrogrammaa/ml (9,95 mikromoolia/l). Kun äidin saama valasikloviiri-annos on 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, imetettävä vauva altistuu tällä tasolla rintamaidon välityksellä noin 0,61 mg:n/kg peroraaliselle asikloviiriannokselle vuorokaudessa. Asikloviirin eliminaation puoliintumisaika oli rintamaidossa samaa luokkaa kuin seerumissa. Muuttumatonta valasikloviiriä ei havaittu äidin seerumissa, rintamaidossa eikä imeväisen virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisille aiheutuvaan vaaraan.

Valasikloviiri ei vaikuttanut annoksen suun kautta saaneiden uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla. Valasikloviiri metaboloituu lähes täydellisesti asikloviiriksi. Asikloviirin antaminen subkutaanisti kansainvälisesti hyväksytyissä kokeissa ei tuottanut teratogeenisiä vaikutuksia rotalla eikä kanilla. Rotilla tehdyissä lisätutkimuksissa havaittiin sikiön epämuodostumia ja toksisuutta emoissa subkutaaneilla annoksilla, joiden seurauksena asikloviirin pitoisuus plasmassa oli 100 mikrogrammaa/ml (> 10-kertainen verrattuna 2 000 mg:n valasikloviirin kerta-annokseen ihmisillä, joiden munuaisten toiminta on normaalia).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Povidoni K90
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Opadry sininen 13B50578
(Hypromelloosi, indigokarmiinia lumiinilakka (E132), titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, polysorbaatti).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus tai HDPE-pullo, jossa PP-korkki.

Läpipainopakkaus:

500 mg: 5, 8, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 ja 112 tablettia.

HDPE-pullo:

500 mg: 30 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25611

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. kesäkuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valorin 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller valaciklovirhydrokloridhydrat motsvarande 500 mg valaciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, filmdragerad, kapselformad tablett (18,4 x 7,2 mm) med brytskåra på båda sidor, märkt "F" på ena sidan samt "9" och "3" på andra sidan

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster virus (VZV) infektioner – herpes zoster

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

Valaciklovir är indicerat för behandling av bältros hos vuxna patienter med lätt till måttlig nedsättning av immunförsvaret (se avsnitt 4.4).

Herpes simplex virus (HSV) infektioner

Valaciklovir är indicerat

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

Kliniska studier har inte utförts på HSV-infekterade patienter med immunförsvaret som är nedsatt av annan orsak än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

Cytomegalovirus (CMV) infektioner

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Patienter bör rådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter att ha fått diagnosen *herpes zoster*. Data rörande behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter infektionsdebut med bältros-utslag saknas.

Immunkompetenta vuxna

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

Vuxna patienter med nedsatt immunförsvar

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

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

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

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

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

Herpes labialis

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

Vuxna med nedsatt immunförsvar

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

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Doseringen med valaciklovir är 500 mg och tas en gång dagligen. För vissa patienter med täta recidiv (≥ 10 /år utan behandling) kan det innebära ytterligare fördelar att den dagliga dosen om 500 mg delas upp och tas vid två doseringstillfällen (250 mg två gånger dagligen). Denna dos ska minskas med

hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Nytt ställningstagande till behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

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

Hydreringsstatus

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

Användning vid nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njuren, valaciklovirdosen bör därför reduceras för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Eftersom äldre patienter ofta har nedsatt njurfunktion ska behovet av

dosreduktion övervägas för denna patientgrupp. Äldre och patienter med nedsatt njurfunktion i anamnesen utgör grupper med ökad risk för att utveckla neurologiska biverkningar och dessa patienter ska följas noga för att upptäcka tecken på sådana effekter. I de fall som rapporterats var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Användning av valaciklovir i hög dos vid nedsatt leverfunktion och efter levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data beträffande användning av högre valaciklovirdoser (4 000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Studier saknas där valaciklovir specifikt använts hos patienter som genomgått levertransplantation och försiktighet ska därför iaktas vid administrering av dygnsdoser högre än 4 000 mg valaciklovir till denna patientgrupp.

Användning vid behandling av herpes zoster

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

Patienter med komplicerad *herpes zoster*, dvs de med visceral inblandning, utspridd *herpes zoster*, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovaskulära komplikationer bör behandlas med intravenös antiviral terapi.

Patienter med nedsatt immunförsvar med okulär *herpes zoster* och där viscerala organ är involverade ska även behandlas med intravenös antiviral terapi.

Överföring av genital herpes

Patienter bör avrådas från att ha samlag så länge symtomen kvarstår även om behandling med ett antiviralt medel påbörjats. Under suppressionsbehandling med antivirala medel är frekvensen av virusutsöndring signifikant minskad. Det finns fortfarande risk för virusöverföring. Utöver behandling med valaciklovir bör patienter se till att använda sig av metoder för säkert sex.

Användning vid okulära HSV-infektioner

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

Användning vid CVM-infektioner

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

denna mekanism. På samma sätt kan valacikloviradministrering öka plasmakoncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Aciklovir, den huvudsakliga metaboliten till valaciklovir, går över i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas dock inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet får i sig är mindre än 2 % av den terapeutiska dosen av intravenöst aciklovir för behandling av neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciklovir ska användas med försiktighet i samband med amning och endast då det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningar som rapporterats vid minst en indikation och av patienter som behandlats med valaciklovir i kliniska studier är huvudvärk och illamående. Allvarliga biverkningar som trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt, neurologiska sjukdomar och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS, se avsnitt 4.4) diskuteras mer detaljerat i andra textavsnitt.

Biverkningar redovisas nedan efter organsystem och frekvens.

De frekvenskategorier som används för klassificering av biverkningar är:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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

Data från kliniska studier

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

Post Marketing Data

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	leukopeni, trombocytopeni
Leukopeni har huvudsakligen rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.	
Immunsystemsjukdomar	
Sällsynta:	anafylaxi
Psykiatriska sjukdomar	
Vanliga:	yrsel
Mindre vanliga:	förvirring, hallucinationer, nedsatt medvetande, tremor, agitation
Sällsynta:	ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium
Neurologiska besvär, ibland svåra, kan vara kopplade till encefalopati och inkludera förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer och koma. Dessa händelser är i allmänhet reversibla och ses vanligtvis hos patienter med njurfunktionsnedsättning eller där andra predisponerande faktorer förekommer (se avsnitt 4.4). Hos patienter som genomgått organtransplantation och som får höga doser (8 000 mg dagligen) av valaciklovir vid CMV-profylax, förekommer neurologiska reaktioner mer frekvent jämfört med då lägre doser användes vid andra indikationer.	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	
Mindre vanliga:	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga:	kräkningar, diarré
Mindre vanliga:	obehag i buken
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	reversibel stegring vid leverfunktionstest (t ex bilirubin, leverenzym).
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	utslag inkluderande fotosensitivitet, pruritus
Mindre vanliga:	urtikaria
Sällsynta:	angioödem

Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)
Njur- och urinvägssjukdomar	
Mindre vanliga:	njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)
Sällsynta:	njurfunktionsnedsättning, akut njursvikt (särskilt hos äldre patienter eller hos patienter med njurfunktionsnedsättning som får högre doser än de rekommenderade).
Ingen känd frekvens:	tubulointerstitiell nefrit
Njursmärta kan vara förenad med njursvikt. Intratubulär precipitation av aciklovirkristaller i njuren har även rapporterats. Det bör kontrolleras att vätskeintaget är tillräckligt under behandlingen (se avsnitt 4.4).	

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Det har förekommit rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med svår immunfunktionsnedsättning, särskilt de med långt framskriden HIV-sjukdom, som fått höga doser (8 000 mg dagligen) av valaciklovir under utökade behandlingsperioder i kliniska studier. Dessa fynd har även gjorts hos patienter som inte behandlats med valaciklovir men haft samma bakomliggande eller samtidiga tillstånd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider, ATC-kod: J05AB11.

Verkningsmekanism

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

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

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

Fosforyleringens första fas kräver aktivitet av ett virusspecifikt enzym. När det gäller HSV, VZV och EBV är detta enzym viralt tymidinkinas (TK), som endast finns i virusinfekterade celler. Selektiviteten bibehålls i CMV med fosforylering, åtminstone delvis, medierad genom fosfotransferasgenprodukten UL97. Detta krav på aktivering av aciklovir genom ett virusspecifikt enzym förklarar till stor del selektiviteten. Fosforyleringen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) genom cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt viralt DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalog resulterar i obligat terminering av kedjan, syntesen av viralt DNA hejdas och virusreplikeringen blockeras därigenom.

Farmakodynamiska effekter

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella zoster -infektion

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 simplexinfektion

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

Studier med valaciklovirbehandling och suppression vid genital herpes utfördes hos patienter med samtidig HIV/HSV-infektion med ett CD4 medianvärde på >100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg som gavs två gånger dagligen var bättre än 1 000 mg en gång dagligen vid suppression av återkommande symtom. Valaciklovir 1 000 mg två gånger dagligen vid behandling av recidiv var jämförbart med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen vad gäller herpesepisodernas duration. Valaciklovir har inte studerats hos patienter med svår immunbrist.

Effekten av valaciklovir vid behandling av andra HSV-orsakade hudinfektioner har dokumenterats.

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

Valaciklovir har visats reducera risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna då det tas som suppressiv behandling och kombineras med säkra sexvanor. En dubbel-blind, placebokontrollerad studie utfördes på 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 virusutsöndringsstudie, reducerade valaciklovir signifikant utsöndring med 73 % jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 för ytterligare information om minskad överföring).

Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.4)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en sk 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 valaciklovir är 54 % och minskas inte av födointag. Farmakokinetiken för valaciklovir är inte dosproportionell. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten minskar med ökande dos, vilket resulterar i en mindre än proportionell ökning av C_{max} inom det terapeutiska dosintervallet och en minskad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Utifrån de farmakokinetiska parametrarna för aciklovir beräknas följande enkeldoser om 250 till 2 000 mg valaciklovir till friska försökspersoner med normal njurfunktion, se tabellen nedan.

Aciklovir farmakokinetisk parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogram/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	timmar (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h x mikrogram/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

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

Den maximala plasmakoncentrationen av oförändrat valaciklovir är endast 4 % av den maximala aciklovirkoncentrationen och uppträder 30–100 minuter (medianvärde) efter dos. Tre timmar efter dos är valaciklovir inte längre detekterbart. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter engångsdos och vid upprepad dosering. *Herpes zoster*-, *herpes simplex* och HIV-infektion påverkar inte signifikant farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral dos av valaciklovir, jämfört med om det ges till friska vuxna. Hos organtransplanterade patienter, som fått valaciklovir 2 000 mg fyra gånger dagligen, är den maximala plasmakoncentrationen liknande eller högre än vad som ses hos friska frivilliga som får samma dos. De beräknade dagliga AUC-värdena är märkbart högre.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för valaciklovir är mycket låg (cirka 15 %). Övergången i

cerebrospinalvätska (CSF), bestämd som förhållandet av AUC CSF/plasma, är oberoende av njurfunktionen och ca 25 % för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5 % för metaboliten CMMG.

Metabolism

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

Eliminering

Valaciklovir elimineras via urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80 % av den återfunna dosen) och som dess CMMG metabolit (cirka 14 % av den återfunna dosen). Endast små mängder av metaboliten 8-OH-ACV återfinns i urinen (<2 % av den återfunna dosen). Mindre än 1 % av given valaciklovirdos kan uppmätas i urinen i oförändrad form. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma under eliminationsfasen, vid både engångs- och upprepad dosering, cirka 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Gravida kvinnor

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

Övergång i bröstmjolk

Efter administrering av 500 mg valaciklovir oralt var C_{max} i bröstmjolk mellan 0,5 och 2,3 gånger, jämfört med plasmakoncentrationerna av aciklovir hos mödrarna. För aciklovir var mediankoncentrationen i bröstmjolk 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med dosen 500 mg valaciklovir två gånger dagligen till mödrar skulle den mängd substans som ett barn som ammas utsätts för vara cirka 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden för aciklovir i bröstmjolk liknade den som sågs i serum. Oförändrat valaciklovir kunde inte uppmätas i serum hos mödrar, bröstmjolk eller i urinen från spädbarn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet

visade inte några särskilda risker för människa.

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos råtthandar och råtthonor som fick orala doser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kros повідon (typ A), Povidon K90

Magnesiumstearat

Film dragering:

Opadry Blue 13B50578

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Blisterförpackning:

500 mg: 5, 8, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 och 112 tabletter.

HDPE-burk:

500 mg: 30 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25611

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 juni 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.1.2023