

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flushnil 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flushnil 500 mg:

Yksi tabletti sisältää 556,275 mg valasikloviirihydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Flushnil 500 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "500" ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Varicella zoster -virusinfektiot (VZV) – vyöruusu*

Flushnil on tarkoitettu vyöruusun ja silmänseudun vyöruusun hoitoon aikuisilla, joiden immuunipuolustus on normaali (ks. kohta 4.4).

Flushnil on tarkoitettu vyöruusun ja silmänseudun vyöruusun hoitoon aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt lievästi tai keskiasteisesti (ks. kohta 4.4).

*Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)*

Flushnil on tarkoitettu

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen mukaan lukien
  - genitaalierpeksen ensimmäisen esiintymisen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
  - toistuvan genitaalierpeksen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
  - toistuvan genitaalierpeksen estäminen aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt.
- toistuvien silmän HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

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

*Sytomegalovirusinfektiot (CMV)*

Flushnil on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion (CMV) ja sen aiheuttamien tautien ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla elinsiirron jälkeen (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Varicella zoster -virusinfektiot (VZV) – vyöruusu ja silmänseudun vyöruusu

Potilaita tulee neuvoo aloittamaan hoito mahdollisimman pian herpes zoster -viruksen toteamisen jälkeen. Tietoja hoidon aloittamisesta yli 72 tunnin kuluttua herpesihottuman alkamisesta ei ole.

#### *Aikuiset, joiden immuunipuolustus on normaali*

Annostus potilailla, joiden immuunipuolustus on normaali, on 1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg). Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

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

Annostus potilailla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt, on 1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa vähintään 7 vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg) ja 2 vuorokauden ajan leesioiden ruvettumisen jälkeen. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Antiviraalista hoitoa suositellaan immuunipuolustukseltaan heikentyneille potilaille viikon kuluessa rakkuloiden muodostumisesta tai koska tahansa ennen leesioiden täydellistä ruvettumista.

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

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

Flushnilin 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. Flushnil voi estää leesioiden 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 kunnon 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. Leesioiden 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 Flushnilia 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 Flushnilia 2 kertaa vuorokaudessa. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Hoito tulisi arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Sytomegalovirusinfektion (CMV) ja sen aiheuttamien tautien ehkäisy aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 vuotta)

Flushnilin annostus on 2 000 mg 4 kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Hoidon kesto on yleensä 90 päivää, mutta sitä voi olla tarpeen jatkaa potilailla, joilla on suuri riski.

Eriyisryhmät

Lapset

Flushnilin tehoa alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu.

lääkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon iäkkäillä potilailla, ja annosta täytyy pienentää tarpeen mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Flushnilin annossa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on noudatettava varovaisuutta. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Flushnilin annosta täytyy pienentää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla jäljempänä taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Flushnilin annos tulisi antaa jaksottaista hemodialyysihoitoa saaville potilaille dialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata usein etenkin kausina, jolloin munuaisten toiminta muuttuu nopeasti, esimerkiksi heti munuaissiirron jälkeen. Flushnilin annosta tulisi muuttaa tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaille annettiin valasikloviiria 1 000 mg annostuksella, todettiin, ettei annosta tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea kirroosi (maksan synteeseitoiminta on säilynyt). Pitkälle edennyttä kirroosia (häiriöt maksan synteeseitoiminnassa ja näyttöä porttilaskimon verenkierron suuntautumisen ohi systeemiseen verenkiertoon) sairastavilla aikuispotilailla tehtyjen farmakokinetiikan tutkimusten perusteella annostusta ei nähtävästi tarvitse muuttaa. Kliinistä kokemusta on kuitenkin rajallisesti. Suuremmat annokset (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa): ks. kohta 4.4.

Taulukko 1: ANNOKSEN MUUTTAMINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTAA SAIRASTAVILLA POTILAILLA

Käyttöaihe	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Valasikloviiriannos <sup>a</sup>
Varicella zoster -virusinfektiot (VZV)		
<i>Vyöruusun hoito</i> immunokompetenteilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla	≥ 50 30–49 10–29 < 10	1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa

		1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa 500 mg 1 kerta vuorokaudessa
Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)		
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30 < 30	500 mg 2 kertaa vuorokaudessa  500 mg 1 kerta vuorokaudessa
- immuunipuutteiset aikuiset	≥ 30 < 30	1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa
<i>Huuliherpeksen (yskänrokko) hoito immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla (vaihtoehtoinen 1 vuorokauden kestävä hoito)</i>	≥ 50 30–49  10–29  < 10	2 000 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 1 000 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 500 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 500 mg:n kerta-annos
<i>HSV-infektioiden ehkäisy</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30 < 30	500 mg 1 kerta vuorokaudessa <sup>b</sup>  250 mg 1 kerta vuorokaudessa
- immuunipuutteiset aikuiset	≥ 30 < 30	500 mg 2 kertaa vuorokaudessa  500 mg 1 kerta vuorokaudessa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV)		
<i>CMV-infektion ehkäisy aikuisilla ja nuorilla elinsiirron saamisen jälkeen</i>	≥ 75 50– < 75 25– < 50 10– < 25 < 10 tai dialyysihoidossa	2 000 mg 4 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 4 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 3 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 1 kerta vuorokaudessa

<sup>a</sup> Hemodialyysipotilaille annos tulisi antaa dialyysipäivinä dialyysin jälkeen.

<sup>b</sup> HSV-infektion ehkäisyssä immunokompetenteilla aikuisilla, joilla on aiemmin ollut ≥ 10 uusintaepisodia vuodessa, saatetaan saavuttaa parempi tulos annoksella 250 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille tai asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Nesteytys

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava tarkoin, jos potilaalla on nestehukan riski, etenkin, jos hän on iäkäs.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja ikääntyneet potilaat

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta, joten valasikloviiriannosta on pienennettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Ikääntyneiden potilaiden munuaisten toiminta on usein heikentynyt, joten annoksen pienentämistä on syytä harkita tässä potilasryhmässä. Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on ollut munuaisten vajaatoimintaa, on tavanomaista suurempi neurologisten haittavaikutusten riski, ja heitä on valvottava tarkasti tällaisten vaikutusten varalta. Ilmoitetuissa tapauksissa tällaiset oireet yleensä korjautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Suurempien valasikloviiriannosten käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja maksansiirron jälkeen

Käytettävissä ei ole tietoja suurempien valasikloviiriannosten (vähintään 4 000 mg vuorokaudessa) käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus. Valasikloviiria ei ole tutkittu maksansiirtopotilailla, minkä vuoksi yli 4 000 mg:n vuorokausiannosten käytössä näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

#### Käyttö vyöruusun hoidossa

Kliinistä vastetta on seurattava tarkasti etenkin potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt. Laskimoon annettavaa virushoitoa on harkittava, jos vastetta suun kautta annettavaan hoitoon ei pidetä riittävänä.

Potilaita, joilla on komplisoitunut vyöruusu eli viskeraalisia oireita, levittänyt vyöruusu, motorisia neuropatioita, enkefaliitti ja aivoverisuonioireita, tulisi hoitaa laskimoon annettavalla hoidolla.

Myös immuunipuutteisia potilaita, joilla on silmän seudun vyöruusu tai suuri sairauden leviämisen ja viskeraalisten elinten oireiden riski, tulisi hoitaa laskimoon annettavalla hoidolla.

#### Genitaaliherpeksen tarttuminen

Potilaita tulisi neuvota välttämään yhdyntöjä, jos oireita esiintyy, vaikka viruslääkehoito olisi jo aloitettu. Tarttumisriski pienenee huomattavasti antiviraalisen estohoidon aikana. Tarttumisriski on kuitenkin edelleen olemassa. Vasikloviirihoitoon lisäksi suositellaan sen vuoksi turvaseksiä.

#### Silmän HSV-infektiot

Kliinistä vastetta on seurattava tarkasti näillä potilailla. Laskimoon annettavaa virushoitoa on harkittava, jos vaste suun kautta annettavaan hoitoon ei todennäköisesti ole riittävä.

#### CMV-infektiot

Tiedoista koskien valasikloviirin tehoa elinsiirtopotilailla, joilla on suuri riski saada CMV-sairaus (~200) (esim. luovuttaja on CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen tai antitymosiittiglobuliini-induktioidon aikana), käy ilmi, että valasikloviiria tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos valgansikloviirin tai gansikloviirin käyttö ei ole mahdollista turvallisuuteen liittyvien syiden vuoksi.

CMV:n ehkäisyyn tarvittavat suuremmat valasikloviiriannokset voivat aiheuttaa yleisemmin haittavaikutuksia keskushermosto-oireet mukaan lukien kuin muihin käyttöaiheisiin liittyvien alhaisempien annosten käyttö (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi seurata tarkkaan munuaisten toiminnassa tapahtuvien muutosten varalta ja annosta muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

#### Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS):

DRESS-oireyhtymää, joka voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava, on raportoitu valasikloviirihoitoon yhteydessä. Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaita on neuvottava oireyhtymän merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkasti. Jos DRESS-oireyhtymän merkkejä tai oireita ilmenee, valasikloviirihoito on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa (jos tarpeen). Jos potilas on sairastunut DRESS-oireyhtymään valasikloviirihoitoon aikana, valasikloviirihoitoa ei saa aloittaa tällä potilaalla myöhemmin uudelleen.

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

Valasikloviirihoidon yhdistämisessä munuaisille myrkyllisiin lääkkeisiin tulisi noudattaa varovaisuutta etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti. Tämä koskee aminoglykosidien, orgaanisten platinayhdisteiden, jodipitoisten tehosteaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä.

Asikloviiri eliminoituu lähinnä muuttumattomassa muodossa erittymällä aktiivisesti munuaistubuluksissa virtsaan. Simetidiinin ja probenesiidin antaminen 1 000 mg:n valasikloviiriannoksen jälkeen vähentää asikloviirin munuaispuhdistumaa ja lisää asikloviirin AUC-arvoa noin 25 % ja vastaavasti noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivista erittymistä munuaisten kautta. Sekä simetidiinin että probenesiidin ottaminen yhdessä valasikloviirin kanssa lisää asikloviirin AUC-arvoa noin 65 %. Muiden sellaisten lääkkeiden (kuten esim. tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivisesta erityksestä tubulusten kautta tai estävät sitä, antaminen samanaikaisesti voi tämän mekanismin kautta lisätä asikloviiripitoisuutta. Valasikloviiri voi samaan tapaan lisätä samanaikaisesti annetun aineen pitoisuutta plasmassa.

Potilailla, jotka saavat valasikloviirihoidosta suurempia määriä asikloviiria (esim. vyöruusun hoitoon tai CMV:n ehkäisyyn käytettävät annokset), on noudatettava varovaisuutta sellaisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä, jotka estävät aktiivista eritystä tubulusten kautta.

Plasmassa on todettu AUC-arvojen nousua asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressantti) epäaktiivisen metaboliitin osalta, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Huippupitoisuuksissa tai AUC-arvoissa ei ole havaittu muutoksia käytettäessä valasikloviiria ja mykofenolaattimofetiilia samanaikaisesti terveillä vapaaehtoisilla. Tämän yhdistelmän käytöstä on rajallisesti kliinistä kokemusta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Raskaustietorekistereistä on saatu rajallinen määrä tietoja valasikloviirin käytöstä ja kohtuullinen määrä tietoja asikloviirin käytöstä raskauden aikana (kun tietoihin on kirjattu raskauden lopputulokset naisilla, jotka ovat altistuneet valasikloviirille tai asikloviirille (valasikloviirin aktiivinen metaboliitti) suun kautta otettuna tai laskimoon annettuna. Lopputuloksia on ollut 111 ja vastaavasti 1 246 (ja raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana altistumisia on ollut 29 ja vastaavasti 756). Näiden tietojen ja markkinoille saattamisen jälkeen saatujen kokemusten perusteella ei ole saatu viitteitä epämuodostumista tai toksisuudesta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ylittävät mahdollisen riskin.

##### Imetys

Valasikloviirin tärkein metaboliitti, asikloviiri, erittyy rintamaitoon. Valasikloviirin terapeuttisilla annoksilla ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia imetetäville vastasyntyneille tai vauvoille, koska lapsen saama annos on alle 2 % laskimoon annettavan asikloviirin terapeuttisesta annoksesta vastasyntyneen herpesen hoidossa (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulisi käyttää varovaisesti imetyksen aikana ja vain silloin, kun se on kliinisesti tarpeen.

##### Hedelmällisyys

Suun kautta annettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Suurilla parenteraalisilla asikloviiriannoksilla on havaittu kivesten surkastumista ja spermatogeneesiä rotilla ja koirilla. Valasikloviirin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta siittiöiden määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa ei ilmoitettu muutoksia 20 potilaan tutkimuksessa, jossa käytettiin 400–1 000 mg:n asikloviiriannosta 6 kuukauden ajan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja Flushnilin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja kykyä käyttää koneita. Haitallista vaikutusta tällaisiin toimintoihin ei voida ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa ainakin yhdellä valasikloviiria saavilla potilailla, olivat päänsärky ja pahoinvointi. Vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombosytopeenista purppuraa / hemolyyttis-ureemista oireyhtymää, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia oireita, käsitellään tarkemmin muissa kohdissa.

Haittatapahtumat on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutusten luokittelussa käytetään seuraavia luokkia:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyysluokkiin kliinisissä tutkimuksissa saatujen tietojen perusteella, jos tutkimuksessa todettiin valasikloviiriin liittyviä haittavaikutuksia.

Markkinoille saattamisen jälkeen ilmenneiden haittavaikutusten, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, esiintyvyyden luokittelussa on sovellettu konservatiivisinta arviota ("kolmen sääntö"). Niiden valasikloviiriin liittyvien haittavaikutusten osalta, jotka ovat ilmenneet markkinoille saattamisen jälkeen ja joita todettiin kliinisissä tutkimuksissa, esiintyvyyden luokka on määritetty tutkimuksessa esiintyvyyden perusteella. Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokanta perustuu 5 855 tutkimushenkilöön, jotka ovat altistuneet valasikloviirille useita eri käyttöaiheita koskevissa tutkimuksissa (vyöruusun hoito, genitaalierpeksen hoito ja estäminen sekä yskänrokon hoito).

#### Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

##### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

##### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi

#### Markkinoille saattamisen jälkeen saadut tiedot

##### Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Leukopenia, trombosytopenia

Leukopeniaa on raportoitu lähinnä immuunipuutteisilla potilailla.

##### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Anafylaksi

##### Psyykkiset häiriöt ja hermosto

Yleinen: Huimaus

Melko harvinainen: Sekavuus, aistiharhat, alentunut tietoisuus, vapina, kiihtyneisyys

Harvinainen: Ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoottiset oireet, delirium.

Enkefalopatiaan voi liittyä neurologisia oireita, jotka voivat joskus olla vakavia, kuten sekavuus, kiihtyneisyys, kouristukset, aistiharhat ja kooma. Nämä tapahtumat ovat yleensä palautuvia, ja niitä esiintyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Neurologisia oireita esiintyi useammin elinsiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia valasikloviiria (8000 mg vuorokaudessa) CMV-profylaksina, kuin muiden käyttöaiheiden vuoksi käytetyillä alhaisemmilla annoksilla.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dyspnea

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Oksentelu, ripuli.

Melko harvinainen: Epämukavuuden tunne mahassa

#### Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Korjautuvat maksan toimintatestiarvojen nousut (esim. bilirubiini, maksaentsyymit)

#### Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: Ihottumat, mukaan lukien valoherkkyys, kutina

Melko harvinainen: Nokkosihottuma

Harvinainen: Angioedeema

Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)

#### Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Munuaiskipu, hematuria (liittyy usein muihin munuaissairauksiin)

Harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin ikääntyneillä potilailla tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, jotka saavat lääkettä suositeltua suurempana annoksena)

Munuaiskipu voi liittyä myös munuaisten vajaatoimintaan.

Myös asikloviirikiteiden muodostumista tubulusten sisälle on ilmoitettu. Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä (ks. kohta 4.4).

#### Erityisryhmiä koskevia lisätietoja

Munuaisten vajaatoimintaa, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa (mahdollisesti yhtä aikaa) on ilmoitettu vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla ja etenkin potilailla, joilla oli pitkälle edennyt HIV-infektio, kun nämä potilaat käyttivät suuria valasikloviiriannoksia (8000 mg/vrk) pitkiä aikoja kliinisten tutkimusten puitteissa. Kyseisiä löydöksiä on havaittu myös samoja perussairauksia tai samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole käyttäneet valasikloviirihoitoa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 ja merkit



Potilailla, jotka ovat saaneet valasikloviirin yliannostuksen, on ilmoitettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia oireita, kuten sekavuutta, aistiharhoja, kiihtyneisyyttä, tietoisuuden alenemista ja koomaa. Myös pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä. Tahattoman yliannostuksen estämiseksi on noudatettava varovaisuutta. Monet ilmoitetuista tapauksista koskivat potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja ikääntyneitä potilaita, jotka saivat yliannostuksen toistuvasti, koska annosta ei ollut pienennetty asianmukaisesti.

### Hoito

Potilaita tulee seurata tarkoin myrkytyksen merkkien varalta. Hemodialyysi tehostaa merkittävästi asikloviirin eliminaatiota verestä, joten sitä voidaan harkita, jos yliannostus aiheuttaa oireita.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Systeemiset viruslääkkeet.

#### Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB11.

#### Vaikutusmekanismi

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

Valasikloviiri metaboloituu ihmisen kehossa nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi todennäköisesti valasikloviirihiydrolaasi-nimisen entsyymin vaikutuksesta.

Asikloviiri estää spesifisesti herpesvirusten toimintaa ja tehoaa *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 vaatii jonkin virusspesifisen entsyymin toimintaa. HSV-, VZV- ja EBV-virusten kohdalla kyseinen entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi, jota esiintyy vain viruksen infektoimissa soluissa. Asikloviiri tehoaa selektiivisesti myös CMV:hen, jolloin fosforylaatio tapahtuu ainakin osittain UL97:n fosfotransferaasigeenituotteen välityksellä. Asikloviirin tehon aktivoituminen virusspesifin entsyymin vaikutuksesta selittää pitkälti sen selektiivisyyden.

Fosforylaatioprosessin loppuosa (konversio monofosfaatista trifosfaatiksi) tapahtuu solun kinaasien välityksellä. Asikloviiritrifosfaatti estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasia. Tämän nukleosidi-analogin sitoutuminen DNA-juosteeseen johtaa juosteen synteesin ennenaikaiseen pysähtymiseen, jolloin viruksen DNA-synteesi pysähtyy ja viruksen monistuminen estyy.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä siitä, että fenotyypistä puuttuu tymidiinikinaasi, jolloin viruksen selviytymismahdollisuudet terveen isännän elimistössä ovat selkeästi tavanomaista huonommat. Asikloviiriherkkyyden heikentymisen on silloin tällöin kuvattu johtuneen myös pienistä muutoksista joko viruksen tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Nämä variantit ovat virulenssiltaan samaa luokkaa kuin villin tyyppin viruskin.

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

## Kliiniset tutkimukset

### Varicella zoster -virusinfektiot

Flushnil nopeuttaa kivun poistumista: Se vähentää kivun kestoa ja vyöruusuun liittyvästä kivusta kärsivien potilaiden osuutta, mukaan lukien akuutti ja yli 50-vuotiaiden potilaiden osalta myös vyöruusun jälkeinen neuralgia. Flushnil vähentää silmän seudun vyöruusuun liittyvien silmäkomplikaatioiden riskiä.

Laskimoon annettavaa hoitoa pidetään yleensä immuunipuutteisten potilaiden vyöruusun vakiohoitona. Rajallisten tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että valasikloviirin käytöstä VZV-infektion (vyöruusu) hoitoon on hyötyä tietyillä immuunipuutteisilla potilailla, mukaan lukien potilaat, joilla on jonkin elimen syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, lymfooma, leukemia ja kantasolusiirteitä.

### Herpes simplex -virusinfektio

Valasikloviiria tulisi käyttää silmän HSV-infektioiden hoitoon sovellettavien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Genitaalisherpeksen hoitoa ja estämistä valasikloviirilla on tutkittu potilailla, joilla on myös HIV/HSV-infektio ja joiden keskimääräinen CD4-määrä oli  $> 100$  solu/mm<sup>3</sup>. Valasikloviiri 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa esti oireellisia uusintaepisodeja paremmin kuin 1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa. Uusintaepisodien hoidossa valasikloviiri 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa oli teholtaan vastaava verrattuna suun kautta otettuun asikloviiriin 200 mg 5 kertaa vuorokaudessa herpesepisodin keston aikana. Valasikloviiria ei ole tutkittu vakavaa immuunipuutetta sairastavilla potilailla.

Valasikloviirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasikloviiri on osoittautunut tehokkaaksi huulisherpeksen (yskänrokko) ja kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuvan limakalvotulehduksen, kasvoissa uudelleen ilmenevän HSV:n uudelleenaktivoitumisen ja herpes gladiatorumin hoidossa. Aiemmin asikloviirilla saatujen kokemusten perusteella vaikuttaa siltä, että valasikloviiri on yhtä tehokas kuin asikloviiri monimuotoisen punavihoittuman, herpesekseeman ja herpesviruksen aiheuttaman sormen kärkijäsenen paiseen hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalisherpeksen tartuntariskiä immuunipuolustukseltaan normaaleilla aikuisilla, kun estohoito on yhdistetty turvaseksiin. HSV-2-infektion suhteen on tehty kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 1 484 heteroseksuaalista immuunipuolustukseltaan normaalia aikuista. Tulokset osoittavat tartuntariskin merkittävän vähenemisen: valasikloviirin teho on 75 % (symptomaattinen HSV-2:n saanti), 50 % (HSV-2:n serokonversio) ja 48 % (HSV-2:n saanti kokonaisuutena) parempi kuin plasebon. Virusten leviämistä koskevan osatutkimuksen osallistujien joukossa valasikloviiri vähensi leviämistä huomattavasti, 73 % verrattuna plaseboon (ks. tarkemmat tiedot tartunnan vähenemisestä kohdasta 4.4).

### Sytomegalovirusinfektio (ks. kohta 4.4)

Valasikloviirin käyttö CMV-profylaksina henkilöillä, jotka saavat elinsiirron (munuainen, sydän), vähentää siirteen akuuttia hylkimistä, opportunistisia infektoita ja muita herpesvirusinfektioita (HSV, VZV). Suoraa vertailututkimusta valgansikloviirin kanssa ei ole tehty elinsiirtopotilaiden optimaalisen hoidon määrittämiseksi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin esimuoto. Valasikloviirista saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 3,3–5,5 kertaa suurempi kuin suun kautta otetun asikloviirin. Suun kautta otettu valasikloviiri imeytyy tehokkaasti ja muuntuu nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Konversion välittäjä on luultavasti valasikloviirihydrolaasi-niminen entsyymi, joka on eristetty ihmisen maksasta. Valasikloviiri 1 000 mg:sta saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on 54 %, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Valasikloviirin farmakokinetiikka ei ole annosriippuvainen. Imeytymisnopeus ja -aste laskevat annoksen kasvaessa, jolloin  $C_{\max}$ -arvo ei kasva suhteellisesti

terapeuttisella annosalueella ja biologinen hyötyosuus vähenee annoksen kasvaessa yli 500 mg:n. Alla olevassa taulukossa on esitetty asikloviirin farmakokineettisten parametrien arviot valasikloviirin 250–2 000 mg:n kerta-annoksella terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Asikloviirin farmakokineettinen parametri		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C <sub>max</sub>	mikrogrammaa/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T <sub>max</sub>	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.mikrogrammaa/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C<sub>max</sub> = huippupitoisuus; T<sub>max</sub> = aika huippupitoisuuteen; AUC = pitoisuus–aikakäyrän alla oleva pinta-ala. C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot on esitetty muodossa keskiarvo ± keskihajonta. T<sub>max</sub>-arvot on esitetty muodossa mediaani ja vaihteluväli.

Muuttumattoman valasikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat vain 4 % asikloviirin huippupitoisuuksista, ne tapahtuvat 30–100 min. annoksen annon jälkeen (mediaani) eivätkä ole enää mitattavissa 3 tuntia annon jälkeen. Valasikloviiri- ja asikloviiri-profiilit ovat samankaltaiset kerta-annosten ja toistuvan annostelun jälkeen. Herpes zoster-, herpes simplex- ja HIV-infektio eivät muuta merkittävästi valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa valasikloviirin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen terveisiin aikuisiin verrattuna. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2 000 mg valasikloviiria 4 kertaa vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa tai suurempia kuin saman annoksen saaneilla terveillä vapaaehtoisilla. Arvioidut päivittäiset AUC-arvot ovat selkeästi suuremmat.

#### Jakautuminen

Valasikloviiri sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin (noin 15 %) plasman proteiineihin. CSF-penetratio CSF:n ja plasman AUC-suhteena on riippumaton munuaisten toiminnasta. Se oli noin 25 % asikloviirille ja 8-OH-ACV-metaboliitille ja noin 2,5 % CMMG-metaboliitille.

#### Biotransformaatio

Valasikloviiri muuttuu suun kautta annon jälkeen asikloviiriksi ja L-valiiniksi ensikierron aineenvaihdunnassa suolistossa ja/tai maksassa. Asikloviiri metaboloituu pienessä määrin metaboliiteiksi 9(karboksimetoksi)metyyliguaaniini (CMMG) alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin kautta ja 8-hydroksi-asikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksidaasin kautta. Noin 88 % yhteenlasketusta plasma-altistuksesta johtuu asikloviirista, 11 % CMMG:stä ja 1 % 8-OH-ACV:stä. Sytokromi P450 -entsyymit eivät metaboloivat valasikloviiria tai asikloviiria.

#### Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan lähinnä asikloviirina (yli 80 % kerätystä annoksesta) ja asikloviirimetaboliittina CMMG (noin 14 % kerätystä annoksesta). Metaboliittia 8-OH-ACV havaitaan virtsassa vain pieniä määriä (< 2 % kerätystä annoksesta). Alle 1 % annetusta valasikloviiri-annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, asikloviirin puoliintumisaika on noin 3 tuntia sekä valasikloviirikerta-annosten että valasikloviirin toistuvan annostelun jälkeen.

#### **Erityisryhmät**

##### Munuaisten vajaatoiminta

Asikloviirin eliminaatio korreloi munuaisten toiminnan kanssa ja altistuminen asikloviirille lisääntyy munuaisten vajaatoiminnan lisääntyessä. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 14 tuntia valasikloviirin annostelun jälkeen, kun se on noin 3 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Altistumista asikloviirille ja sen metaboliiteille CMMG ja 8-OH-ACV plasmassa ja selkäydinnesteessä (CSF) arvioitiin vakaassa tilassa useiden valasikloviiriannosten annon jälkeen

kuudella potilaalla, joilla oli normaali munuaistoiminta (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 111 ml/min, vaihteluväli 91–144 ml/min) ja jotka saivat 2 000 mg 6 tunnin välein, ja kolmella potilaalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 26 ml/min, vaihteluväli 17–31 ml/min) ja jotka saivat 1 500 mg 12 tunnin välein. Sekä plasman että selkäydinnesteen asikloviiri-, CMMG- ja 8-OH-ACV-pitoisuudet olivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vastaavasti keskimäärin 2, 4 ja 5–6 kertaa korkeammat kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

#### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisistä tiedoista käy ilmi, että vajaatoiminta hidastaa valasikloviirin metaboloitumista asikloviiriksi, mutta ei vähennä sen määrää. Se ei vaikuta asikloviirin puoliintumisaikaan.

#### Raskaana olevat naiset

Raskauden loppuvaiheessa käytettävän valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa on todettu, ettei raskaus vaikuta valasikloviirin farmakokinetiikkaan.

#### Erittyminen rintamaitoon

Rintamaidon huippuasikloviiripitoisuudet (C<sub>max</sub>) olivat 0,5–2,3 kertaa äidin seerumin asikloviiripitoisuuden suuruiset, kun valasikloviiria otettiin suun kautta 500 mg. Rintamaidon keskimääräinen asikloviiripitoisuus oli 2,24 mikrogrammaa/ml (9,95 mikromoolia/l). Kun äidin valasikloviiriannostus on 500 mg kahdesti vuorokaudessa, imettävä lapsi altistuu rintamaidon kautta noin 0,61 mg/kg oraaliseen asikloviiriannokselle vuorokaudessa. Asikloviirin eliminaation puoliintumisaika oli rintamaidossa samaa luokkaa kuin seerumissakin. Muuttumatonta valasikloviiria ei havaittu äidin seerumissa eikä rintamaidossa eikä imeväisen virtsassa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Muissa kuin kliinisissä tiedoissa ei ole todettu erityisiä vaaroja ihmisille farmakologiaa, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia koskevissa tutkimuksissa.

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

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotissa tai kaneissa. Valasikloviiri metaboloituu lähes täydellisesti asikloviiriksi. Asikloviirin subkutaaninen anto kansainvälisesti hyväksytyissä testeissä ei aiheuttanut teratogeenisia vaikutuksia rotissa tai kaneissa. Rotilla tehdyissä lisätutkimuksissa todettiin sikiön epämuodostumia ja toksisuutta emälle subkutaanisilla annoksilla, joista seuraava plasman asikloviiritaso oli 100 mikrogrammaa/ml (> 10 kertaa korkeampi kuin valasikloviirin 2 000 mg:n kerta-annos ihmisillä, joiden munuaisten toiminta on normaali).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Ydin*

Krospovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

#### *Päällyste*

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
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 pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkaus: 8, 10, 30, 42 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27003

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.04.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01.09.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flushnil 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flushnil 500 mg:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Flushnil 500 mg:

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

*Varicella zoster-(VZV)-virusinfektioner – herpes zoster*

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

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

*Herpes simplex virus-(HSV)-infektioner*

Flushnil är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande
  - behandling av den första episoden av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och vuxna med nedsatt immunförsvar
  - behandling av recidiv av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och vuxna med nedsatt immunförsvar
  - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och vuxna med nedsatt immunförsvar
- för behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och hos vuxna med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier har inte utförts på HSV-infekterade patienter med nedsatt immunförsvar av andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

### Cytomegalovirus-(CMV)-infektioner

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Varicella zoster-(VZV)-virusinfektioner – herpes zoster och oftalmiskt zoster

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

#### *Immunkompetenta vuxna*

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

#### *Vuxna med nedsatt immunförsvar*

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1 000 mg tre gånger dagligen i minst sju dagar (3000 mg total dygnsdos) och i 2 dagar efter skorbildning av såren. Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Antiviral behandling rekommenderas till patienter med nedsatt immunförsvar inom en vecka från bildande av vesikler eller när som helst innan fullständig skorbildning av såren.

### Behandling av herpes simplex virus-(HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar ( $\geq 12$ år).

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

Dosen är 500 mg Flushnil som tas två gånger dagligen (1 000 mg total dygnsdos). Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

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

#### *Herpes labialis*

Vid herpes labialis (munsår) är valaciklovir 2000 mg två gånger dagligen under en dag effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Vid användning av denna doseringsregim bör behandlingen inte överstiga en dag, då det har visats att detta inte bidrar till ytterligare klinisk nytta. Behandling bör initieras vid de tidigaste symtomen på munsår (t.ex. stickningar, klåda eller sveda).

#### *Vuxna med nedsatt immunförsvar*

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvar är dosen 1 000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar, efter bedömning av svårighetsgraden av patientens kliniska tillstånd och immunologiska status. Vid primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Dosering bör påbörjas så tidigt som möjligt. Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta bör behandlingen påbörjas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling rekommenderas.

### Suppression av recidiverande herpes simplex virus-(HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar ( $\geq 12$ år)

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

Dosen är 500 mg Flushnil som tas en gång dagligen. Vissa patienter med mycket frekventa recidiv ( $\geq 10$ /år utan behandling) kan ha ytterligare nytta av att den dagliga dosen på 500 mg delas upp (250 mg två gånger dagligen). Denna dos bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör omprövas efter 6-12 månaders behandling.

### *Vuxna med nedsatt immunförsvar*

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

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

Dosen av Flushnil är 2 000 mg fyra gånger dagligen och ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Dosen bör minskas i förhållande till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

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

### Särskilda patientgrupper

#### Barn

Effekten av Flushnil hos barn under 12 år har inte utvärderats.

#### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

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

#### Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciklovirdos 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 patienter med avancerad cirros (försämrad syntesfunktion hos levern och tecken på portasystemshuntning) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är begränsad. För högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatininclearance ml/min)	Dosering av valaciklovir <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 < 10	1 000 mg tre gånger dagligen 1 000 mg två gånger dagligen 1 000 mg en gång per dag 500 mg en gång per dag



Herpes simplex virus-(HSV)-infektioner		
<i>Behandling av HSV-infektioner</i>		
– immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång per dag
– vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång per dag
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos vuxna och ungdomar med nedsatt immunförsvar (alternativ 1-dagsbehandling)</i>	≥50 30-49 10-29 <10	2000 mg två gånger under en dag 1000 mg två gånger under en dag 500 mg två gånger under en dag 500 mg engångsdos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
– immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg en gång per dag <sup>b</sup> 250 mg en gång per dag
– vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång per dag
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV-profylax hos vuxna och ungdomar som transplanterats med solida organ</i>	≥75 50-<75 25-<50 10-<25 <10 eller på dialys	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 per dag

<sup>a</sup>Hos patienter på intermittent hemodialys bör dosen ges efter dialys på dialysdagar.

<sup>b</sup>Vid HSV-suppression hos immunkompetenta individer med ≥ 10 recidiv/år i anamnesen kan bättre resultat erhållas med 250 mg två gånger per dag.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Hydreringsstatus

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

#### Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter

Aciklovir elimineras genom njurclearance och därför måste valaciklovirdosen minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och därför måste behovet av dosreducering övervägas i denna patientgrupp. Såväl äldre patienter som patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk att utveckla neurologiska biverkningar och bör kontrolleras noga med avseende på tecken för dessa effekter. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.8).

#### Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data om användningen av högre valaciklovidoser (4 000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts, och försiktighet ska därför iakttas när dagliga doser över 4 000 mg ges till dessa patienter.

#### Användning vid zosterbehandling

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

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

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

#### Överföring av genital herpes

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

#### Användning vid okulära HSV-infektioner

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

#### Användning vid CMV-infektioner

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

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

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

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

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

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

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos på 1 000 mg valaciklovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ungefär 25 % och ökar AUC för aciklovir med ungefär 45 % genom att hämma den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciklovir ökar AUC för aciklovir med ungefär 65 %. Andra läkemedel (inklusive t.ex. tenofovir) som ges samtidigt och

konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirkoncentrationer genom denna mekanism. På liknande sätt kan administrering av valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som får högre aciklovirexponering från valaciklovir (t.ex. vid doser för zosterbehandling eller CMV-profylax), krävs försiktighet under samtidig administrering med läkemedel som hämmar aktiv renal tubulär sekretion.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar av maximala koncentrationer eller AUC har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Det finns begränsad klinisk erfarenhet av användning av denna kombination.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

En begränsad mängd data om användningen av valaciklovir och en måttlig mängd data om användningen av aciklovir under graviditet finns från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciklovir eller för peroral eller intravenös aciklovir (den aktiva metaboliten av valaciklovir); 111 och 1 246 utfall (29 och 756 exponerade under den första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknadsgodkännande tyder inte på någon risk för missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan väger tyngre än den eventuella risken.

##### Amning

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

##### Fertilitet

Valaciklovir påverkade inte fertiliteten hos råttor som doserats peroralt. Vid höga parenterala doser av aciklovir har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa med valaciklovir, men inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi har rapporterats efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400-1 000 mg aciklovir.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen av Flushnil bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Med utgångspunkt från farmakologin för den aktiva substansen kan inte någon skadlig effekt på sådana aktiviteter förutses.

#### **4.8 Biverkningar**

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

Biverkningarna klassificeras nedan efter organsystem och frekvens.

Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga  $\geq 1/10$

Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$\leq 1/10\ 000$

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

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

### Data från kliniska prövningar

#### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

#### Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

### Data efter marknadsgodkännande

#### Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni har huvudsakligen rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

#### Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

#### Psykiska störningar och symtom från nervsystemet

Vanliga: Yrsel

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

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

Neurologiska störningar, ibland svåra, kan förknippas med encefalopati och omfattar förvirring, agitation, kramper, hallucinationer och koma. Dessa händelser är i allmänhet reversibla och ses vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4.). Hos organtransplanterade patienter som får höga doser (8000 mg dagligen) av valaciklovir för CMV-profylax förekom neurologiska reaktioner oftare jämfört med lägre doser som används vid andra indikationer.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

#### Magtarmkanalen

Vanliga: Kräkningar, diarré

Mindre vanliga: Magbesvär

#### Lever och gallvägar

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

#### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hudutslag inklusive fotosensitivitet, klåda  
Mindre vanliga: Urtikaria  
Sällsynta: Angioödem  
Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)

#### Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Njursmärta, hematuri (ofta associerad med andra njursjukdomar)  
Sällsynta: Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion som får högre doser än de rekommenderade doserna).

Njursmärta kan vara förknippad med njursvikt.

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

#### Tilläggsinformation om särskilda patientgrupper

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 och tecken

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

#### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Virushämmande medel för systemiskt bruk.

### Farmakoterapeutisk grupp:

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

### Verkningsmekanism

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

Hos människa omvandlas valaciklovir snabbt och nästan fullständigt till aciklovir och valin, troligen genom ett enzym som kallas valaciklovirhydrolas.

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

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

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

### Farmakodynamiska effekter

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

Kontroll av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller profylax har visat att virus med minskad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värdar och påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t.ex. organ- eller benmargstranplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom personer infekterade med humant immunbristvirus (HIV).

### **Kliniska studier**

#### Varicella zoster virus-infektion

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

Intravenös behandling anses i allmänhet som standardbehandling av zoster för patienter med nedsatt immunförsvar. Begränsade data pekar emellertid på en klinisk nytta med valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar inklusive dem med cancer i solida organ, HIV, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

#### Herpes simplex virus-infektion

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

Studier med valaciklovirbehandling och suppression av genital herpes utfördes på patienter med samtidig HIV- och HSV-infektion och ett medianvärde för CD4-tal på över 100 celler/mm<sup>3</sup>. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1 000 mg en gång per dag för suppression av

symtom på återfall. Vid behandling av återfall var valaciklovir 1 000 mg två gånger dagligen jämförbart med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen vad gäller herpeskovets varaktighet. Valaciklovir har inte studerats hos patienter med svår immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats vara effektivt vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosit till följd av kemoterapi, eller strålbehandling, HSV-reaktivering vid kirurgisk ansiktsbehandling och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir verkar valaciklovir vara lika effektivt som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpesekeem och herpetisk infektion i fingerpulpan (herpetisk whitlow).

Valaciklovir har visats minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna när det tas som suppressiv behandling och i kombination med säkrare sexvanor. En dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes med 1 484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par med motsatt status för HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för överföring: 75 % (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50 % (HSV-2-serokonversion) och 48 % (total förvärvad HSV-2-infektion) för valaciklovir jämfört med placebo. Bland dem som deltog i en substudie för att studera virusutsöndring, har valaciklovir signifikant minskat utsöndringen med 73 % jämfört med placebo (se avsnitt 4.4. för ytterligare information om transmissionreducering).

#### Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.4.)

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten hos aciklovir från valaciklovir är ungefär 3,3-5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciklovir väl och snabbt och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Omvandlingen medieras förmodligen av ett enzym som isolerats från humanlever och som kallas valaciklovirhydrolas. Biotillgängligheten hos aciklovir från 1 000 mg valaciklovir är 54 % och minskar inte med föda. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosproportionell. Absorptionens hastighet och grad minskar med ökad dos, vilket resulterar i en mindre än proportionell ökning av  $C_{max}$  inom det terapeutiska dosintervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Skattningar av farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciklovir till friska personer med normal njurfunktion visas nedan.

PK-parameter för aciklovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	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 = yta under koncentrations-tidskurva. Värden för  $C_{max}$  och AUC anger medelvärdet ± standardavvikelse. Värden för  $T_{max}$  anger medianvärdet och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat valaciklovir är bara 4 % av maximala nivåer för aciklovir, föreligger vid 30 till 100 minuter efter dosering (medianvärde) och ligger vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter en enkeldos och efter upprepade doser. Herpes zoster-, herpes simplex- och HIV-infektion ändrar inte påtagligt farmakokinetiken av valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos dem som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen, är de maximala koncentrationerna av aciklovir samma eller

högre än hos friska frivilliga som får samma dos. De beräknade dagliga värdena för AUC är avsevärt högre.

### Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (ca 15 %). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), bestämd som kvoten CSF/AUC i plasma, är oberoende av njurfunktionen och var 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 genom första passage-metabolism i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9(karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) via alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) via aldehydoxidase. Ca 88 % av den totala exponeringen i kombinerad plasma kan anses bero på aciklovir, 11 % på CMMG och 1 % på 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras via cytokrom P450-enzym.

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

## **Särskilda patientgrupper**

### Nedsatt njurfunktion

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

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) utvärderades vid steady-state efter upprepad dosering av valaciklovir till 6 personer med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/min, intervallet 91-144 ml/min) som fick 2000 mg var 6:e timme och 3 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medelvärde för CLcr 26 ml/min, intervall 17-31 ml/min) som fick 1 500 mg var 12:e timme. I plasma såväl som i CSF, var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i genomsnitt 2, 4 respektive 5-6 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion än vid normal njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på att vid nedsatt leverfunktion minskar den hastighet med vilken valaciklovir omvandlas till aciklovir men inte graden av omvandling. Aciklovirs halveringstid påverkas inte.

### Graviditet

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

### Utsöndring i bröstmjöl

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



### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Krosprovidon

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Magnesiumstearat

#### *Tablettdragering*

Hypromellos

Titandioxid (E171)

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**

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27003

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

Datum för första godkännande: 20.04.2009

Datum för senaste förnyat godkännande: 01.09.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.11.2020