

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valtrex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 250 mg valasikloviiria.

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

250 mg tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka ydin on valkoinen tai melkein valkoinen. Tabletin toisella puolella on merkintä "GX CE7".

500 mg tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka ydin on valkoinen tai melkein valkoinen. Tabletin toisella puolella on merkintä "GX CF1".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu

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

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

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot

Valtrexin käyttöaiheita ovat

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoito ja estohoito:
 - genitaalisherpeksen primaari-infektioiden hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla
 - genitaalisherpeksen uusintainfektioiden hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla
 - uusiutuvan genitaalisherpeksen estohoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla
- silmän uusiutuvan HSV-infektion hoito ja estohoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla (ks. kohta 4.4)

Kliinisiä lääketutkimuksia ei ole tehty sellaisilla HSV-infektioituneilla potilailla, joiden immunosuppression olisi aiheuttanut jokin muu syy kuin HIV-infektio (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirus (CMV) -infektiot

Valtrex on tarkoitettu elinsiirron jälkeisen sytomegalovirusinfektion ja -taudin estohoitoon aikuisilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Potilaita tulee kehottaa aloittamaan hoito mahdollisimman pian vyöruusudiagnoosin jälkeen. Hoidon aloittamisesta myöhemmin kuin 72 tunnin kuluessa vyöruusuihottuman alkamisesta ei ole tietoja.

Immuunivasteeltaan normaalit aikuiset

Annos immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla on 1000 mg kolme kertaa vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3000 mg). Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Immunosuppressoidut aikuiset

Annos immunosuppressoiduilla potilailla on 1000 mg kolme kertaa vuorokaudessa vähintään seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3000 mg) ja kaksi vuorokautta leesioiden rupeutumisen jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

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

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

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

Annos on 500 mg Valtrexia kahdesti vuorokaudessa (vuorokausiannos 1000 mg). Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Uusintainfektioiden hoidon tulee kestää kolmesta viiteen vuorokautta. Primaari-infektioiden, jotka voivat olla vakavampia, hoitoa voi olla tarpeen pidentää kymmeneen vuorokauteen. Lääkkeen ottaminen tulee aloittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Herpes simplex -uusintainfektion kohdalla tämän tulisi parhaassa tapauksessa olla esioirevaiheessa tai heti, kun ensimmäiset merkit tai oireet ilmaantuvat. Valtrex voi estää leesioiden kehittymisen, kun se otetaan heti ensimmäisten HSV-uusintainfektioon viittaavien merkkien ja oireiden ilmaannuttua.

Huuliherpes

Huuliherpeksen (yskänrokon) hoitoon 2000 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan on tehokas hoito aikuisille ja nuorille. Toinen annos tulee ottaa noin 12 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 6 tunnin kuluttua). Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Kun käytetään tätä hoitomallia, hoidon ei tule kestää vuorokautta pitempään, koska tästä ei ole osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Hoito on aloitettava ensimmäisten yskänrokkoon viittaavien oireiden (esim. pistely, kutina tai polttava tunne) ilmaannuttua.

Immunosuppressoidut aikuiset

HSV-infektioiden hoitoon aikuisilla, joiden immuunivaste on heikentynyt, annos on 1000 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään viiden vuorokauden ajan, potilaan kliinisen tilan vakavuuden ja immunologisen tilan mukaan. Primaari-infektioiden, jotka voivat olla vakavampia, hoitoa voi olla tarpeen jatkaa kymmenen päivää. Lääkehoito tulee aloittaa mahdollisimman aikaisin. Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Maksimaalisen kliinisen hyödyn saavuttamiseksi hoito on aloitettava 48 tunnin kuluessa. Suositellaan, että leesioiden kehittymistä seurataan tarkoin.

Herpes simplex (HSV) -uusintainfektioiden estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

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

Valtrex-annos on 500 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin sellaisille potilaille, joilla on uusintainfektioita hyvin usein (≥ 10 vuodessa ilman hoitoa), voi olla hyötyä siitä, että 500 mg:n vuorokausiannos otetaan jaettuna kahteen annokseen (250 mg x 2 /vrk). Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Immunosuppressoidut aikuiset

Valtrex-annos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

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

Valtrex-annos on 2000 mg neljä kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä glomerulussuodosnopeuden mukaan (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hemodialyysipotilaille Valtrex-annos tulee antaa heti hemodialyysin jälkeen. Glomerulussuodosnopeutta on seurattava tiheästi, varsinkin silloin, kun munuaisten toimintakyky muuttuu nopeasti, esim. heti munuais- tai kudossiirron jälkeen. Valtrex-annosta on muutettava tämän mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Valasikloviirin 1000 mg:n kerta-annoksella tehdyt tutkimukset aikuispotilailla osoittavat, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi (maksan synteettoiminta jäljellä). Farmakokineettinen tieto aikuispotilaista, joilla on pitkälle edennyt kirroosi (maksan synteettoiminta heikentynyt ja merkkejä porttilaskimojärjestelmän shuntista) ei osoita tarvetta muuttaa annosta; kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Suurempien annosten (4000 mg tai enemmän vuorokaudessa) osalta ks. kohta 4.4.

Taulukko 1: ANNOS MUNUAISTEN VAJAATOIMINNASSA

| Käyttöaihe | Glomerulussuodosnopeus (ml/min) | Valasikloviiriannos ^a |
|---|---|--|
| Varicella-zoster (VZV) -infektiot | | |
| <i>Vyöruusun hoito</i> sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla että aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali | ≥ 50 30 – 49 10 – 29 10 | 1000 mg kolme kertaa vrk:ssa 1000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kerran vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa |
| Herpes simplex (HSV) -infektiot | | |
| <i>HSV-infektioiden hoito</i> | | |
| - aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali | ≥ 30 < 30 | 500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa |
| - immunosuppressoidut aikuiset | ≥ 30 < 30 | 1000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kerran vrk:ssa |
| <i>Huuliherpeksen (yskänrokon) hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali (vaihtoehtoinen 1 vrk hoito)</i> | ≥ 50 30 – 49 10 – 29 < 10 | 2000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerta-annos |
| <i>HSV-infektioiden estohoito</i> | | |
| - aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali | ≥ 30 < 30 | 500 mg kerran vrk:ssa ^b 250 mg kerran vrk:ssa |
| - immunosuppressoidut aikuiset | ≥ 30 < 30 | 500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa |
| Sytomegalovirusinfektiot (CMV) | | |
| <i>CMV-profylaksia aikuisilla ja nuorilla, joille on tehty elinsiirto</i> | ≥ 75 50 – < 75 25 – < 50 10 – < 25 < 10 tai dialyysipotilas | 2000 mg neljä kertaa vrk:ssa 1500 mg neljä kertaa vrk:ssa 1500 mg kolme kertaa vrk:ssa 1500 mg kahdesti vrk:ssa 1500 mg kerran vrk:ssa |

^a Hemodialyysipotilaille annos tulee antaa dialyysipäivinä hemodialyysin jälkeen.

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

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasiklovirille, asiklovirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Valasikloviirihoidon yhteydessä on ilmoitettu DRESS-yliherkkyysreaktioista, jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia. Lääkkeen määräämishetkellä potilaita tulee opastaa siihen liittyvistä merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos DRESS-reaktioon viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, valasikloviirihoito on lopetettava välittömästi ja on harkittava vaihtoehtoista hoitoa (tarpeen mukaan). Jos DRESS-reaktio on kehittynyt valasikloviirikäytön yhteydessä, valasikloviirihoitoa ei tule koskaan aloittaa uudelleen.

Nesteytystaso

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäät potilaat

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

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

Suurempien valasikloviiriannosten (4000 mg tai enemmän) käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus, ei ole tietoja. Maksansiirtopotilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia valasikloviirilla ja siten on noudatettava varovaisuutta, kun näille potilaille annetaan yli 4000 mg vuorokausiannoksia.

Käyttö vyöruusun hoidossa

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

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

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

Genitaalierpeksen tartuttaminen

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

Käyttö silmän HSV-infektioissa

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

Käyttö CMV-infektioissa

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

CMV-profylaksiassa tarvittavat suuret valasikloviiriannokset voivat aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (mukaan lukien keskushermostopoikkeavuudet) kuin muihin indikaatioihin käytettävät pienemmät annokset.

Potilaita on seurattava tarkoin munuaistoiminnassa tapahtuvien muutosten havaitsemiseksi ja annoksia on muutettava tämän mukaisesti (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivin tubulaarisen erittymisen kautta. 1000 mg valasikloviiriannoksen jälkeen simetidiini ja probenesidi vähentävät asikloviirin puhdistumaa noin 25 % ja lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivista erittymistä munuaisten kautta. Valasikloviirin kanssa samanaikaisesti otetut simetidiini ja probenesidi lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 65 %. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet (esim. tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivista tubulaarisesta erittymisestä, tai estävät sitä, voivat nostaa plasman asikloviiripitoisuuksia tällä mekanismilla. Vastaavasti valasikloviiri voi nostaa näiden muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

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

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä on saatavissa rajoitetusti tietoa valasikloviirin käytöstä raskauden aikana ja jonkin verran tietoa asikloviirin käytöstä. (Rekistereissä on tietoja valasikloviiria tai oraalista tai laskimonsisäistä asikloviiria (valasikloviirin aktiivi metaboliitti) saaneiden naisten raskauksien tuloksista). Tiedot 111 valasikloviiriraskaudesta (joista 29 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) ja 1246 asikloviiriraskaudesta (joista 756 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) sekä markkinoille tulon jälkeinen kliinisestä käytöstä oleva tieto eivät osoita epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiötoksisuutta. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet valasikloviirin olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset vaarat.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Suun kautta otettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja koirilla suuret parenteraaliset asikloviiriannokset ovat saaneet aikaan kivesten atrofiaa ja aspermatogeneesiä. Valasikloviirin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta 20 potilaalla ei havaittu muutoksia

sperman määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa kuusi kuukautta annoksella 400 – 1000 mg jatkuneen asikloviirihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset luokitellaan alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

| | |
|-------------------|---|
| hyvin yleinen | $\geq 1/10$ |
| yleinen | $\geq 1/100 - < 1/10$ |
| melko harvinainen | $\geq 1/1000 - < 1/100$ |
| harvinainen | $\geq 1/10000 - < 1/1000$ |
| hyvin harvinainen | $< 1/10000$ |
| tuntematon | (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |

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

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

Kliinistä tutkimuksista saatu tieto

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Markkinoille tulon jälkeinen tieto

Veri ja imukudos

Melko harvinainen leukopenia, trombosytopenia

Leukopeniaa on raportoitu pääasiassa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt, hermosto

| | |
|--------------------|--|
| Yleinen: | huimaus |
| Melko harvinainen: | sekavuus, hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, vapina, agitaatio |
| Harvinainen: | ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoottiset oireet, delirium. |

Neurologiset oireet, jotka ovat toisinaan vakavia, voivat liittyä enkefalopatiaan ja niihin voi liittyä sekavuutta, agitaatiota, kouristuksia, hallusinaatioita, koomaa. Nämä tapahtumat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti niitä on ollut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Elinsiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia (8000 mg/vrk) Valtrexia CMV-profylaksiaan, oli enemmän neurologisia reaktioita kuin pienempiä annoksia muihin käyttöaiheisiin saaneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

| | |
|--------------------|----------------|
| Melko harvinainen: | hengenahdistus |
|--------------------|----------------|

Ruoansulatuselimistö

| | |
|--------------------|-------------------|
| Yleinen: | oksentelu, ripuli |
| Melko harvinainen: | mahakipu |

Maksa ja sappi

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

Iho- ja ihonalainen kudus

| | |
|--------------------|---|
| Yleinen: | ihottuma mukaan lukien valoherkkyys, kutina |
| Melko harvinainen: | urtikaria |
| Harvinainen: | angioedeema |
| Tuntematon: | yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4) |

Munuaiset ja virtsatiet

| | |
|--------------------|--|
| Melko harvinainen: | kipu munuaisissa, verivirtsaisuus (usein liittyen muihin munuaisongelmiin) |
| Harvinainen: | munuaisten toiminnan heikkeneminen, akuutti munuaistoiminnan pettäminen (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja jotka saavat suosittelua korkeampia annoksia) |

Kipu munuaisissa voi liittyä niiden vajaatoimintaan.

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

Lisätietoa erityisryhmistä

Munuaisten toiminnanvajausta, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiamia ja trombositopeniaa (joskus yhtäaikaaisesti) on raportoitu voimakkaasti immunosuppressoiduilla aikuispotilailla, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja jotka ovat saaneet suuria annoksia (8000 mg/vrk) valasikloviiria pitkään klinisissä lääketutkimuksissa. Näitä ongelmia on havaittu myös sellaisilla potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla, mutta joilla on sama perustauti tai joiden terveydentila on muuten samanlainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Systemiset viruslääkkeet

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Varicella zoster-viruksen aiheuttamat infektiot

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

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

Herpes simplex –viruksen aiheuttamat infektiot

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

Valasikloviiria on tutkittu genitaalierpeksen hoidossa ja estohoidossa potilailla, joilla on sekä HIV- että HSV-infektio. Potilaiden CD4-solujen määrä oli keskimäärin > 100 solua/mm³. Valasikloviiri 500 mg x 2 oli tehokkaampi kuin 1000 mg kerran vuorokaudessa oireisten uusintainfektioiden estossa. Uusintainfektioiden hoidossa valasikloviirilla 1000 mg kahdesti vuorokaudessa oli sama vaikutus episodin kestoon kuin asikloviirilla annoksella 200 mg viidesti vuorokaudessa. Valasikloviiria ei ole tutkittu potilailla, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.

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

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumisen vaaraa aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali, kun sitä käytetään estohoitona ja noudatetaan lisäksi turvaseksin periaatteita. Plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 1484 heteroseksuaalista aikuista paria, joiden immuunivaste oli normaali ja joista vain toisella oli HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat tartuntavaaran

pienentyneen merkittävästi valasikloviiriryhmässä verrattuna plaseboon: 75 % (oireellinen HSV-2 tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (HSV-2 tartunnat yhteensä). Niiden kohdalla, jotka osallistuivat viruseritystä koskevaan alatutkimukseen, valasikloviiri vähensi viruseritystä 73 % verrattuna plaseboon (ks. lisätietoa tartuttamisen vähentämisestä kohdasta 4.4).

Sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4)

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Asikloviiriä vapautuu elimistöön noin 3,3–5,5 -kertaisesti verrattuna suun kautta annosteltuun asikloviiriin. Oraalisesti otettu valasikloviiri imeytyy hyvin ja muuttuu nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan valasikloviiri-hydrolaasi, ihmisen maksan erittämä entsyymi. Asikloviirin biologinen hyväksikäyttö 1000 mg:sta valasikloviiriä on 54 %; ruoka ei vähennä tätä. Valasikloviirin farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa ja C_{max} nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeuttisen annostason puitteissa. Biologinen hyötöosuus laskee, kun annos ylittää 500 mg. Keskimääräiset asikloviirin farmakokineettiset (PK) parametrit terveille vapaaehtoisille (munuaisten toiminta normaali) annettujen yksittäisten 250 - 2000 mg annosten jälkeen kuvataan alla.

| asikloviirin PK parametri | | 250 mg (N= 15) | 500 mg (N = 15) | 1000 mg (N = 15) | 2000 mg (N = 8) |
|---------------------------|-------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| C_{max} | mikrog/ml | 2,20 ± 0,38 | 3,37 ± 0,95 | 5,20 ± 1,92 | 8,30 ± 1,43 |
| T_{max} | tuntia (h) | 0,75 (0,75 – 1,5) | 1,0 (0,75 – 2,5) | 2,0 (0,75 – 3,0) | 2,0 (1,5 – 3,0) |
| AUC | mikrog h/ml | 5,50 ± 0,82 | 11,1 ± 1,75 | 18,9 ± 4,51 | 29,5 ± 6,36 |

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

Muuttumattoman valasikloviirin korkeimmat pitoisuudet plasmassa ovat vain noin 4 % korkeimmista asikloviiritasoista. Nämä ovat mitattavissa 30–100 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen; kolmen tunnin kuluttua määrät eivät ole enää mitattavissa. Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia sekä yksittäisannoksen että toistuvien annosten jälkeen. Herpes zoster-, herpes simplex- tai HIV-infektiot eivät muuta valasikloviirin tai asikloviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi oraalisen valasikloviiriannoksen jälkeen verrattuna terveisiin henkilöihin. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2000 mg valasikloviiriä neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet ovat samanlaisia tai korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, jotka saavat saman annoksen. Arvioidut vuorokausi-AUC:t ovat huomattavasti korkeampia.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Oraalisesti otettu valasikloviiri muuttuu asikloviiriksi ja L-valiiniksi suoliston ja/tai maksan ensikierron metabolian kautta. Asikloviiri muuttuu pienessä määrin inaktiiviksi metaboliiteiksi

9(karboksimetoksi)metyyliguaniiniksi (CMMG) alkoholin ja aldehydidehydrogenaasin vaikutuksesta ja 8-hydroksiasikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksideaasin vaikutuksesta. Noin 88 % yhdistetystä kokonaisaltistuksesta on peräisin asikloviirista, 11 % CMMG:stä ja 1 % 8-OH-ACV:stä. Valasikloviiri ja asikloviiri eivät kumpikaan metaboloidu sytokromi P450-entsyymien avulla.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Plasman ja selkäydinnesteen altistusta asikloviirille ja sen metaboliiteille CMMG ja 8-OH-ACV arvioitiin vakaassa tilassa kuudella henkilöllä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (keskimääräinen glomerulussuodosnopeus 111 ml/min, vaihteluväli 91–144 ml/min), jotka saivat 2000 mg joka kuudes tunti sekä kolmella henkilöllä, jonka munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyttä (keskimääräinen glomerulussuodosnopeusa 26 ml/min, vaihteluväli 17–31 ml/min), jotka saivat 1500 mg joka kahdestoista tunti. Sekä plasman että selkäydinnesteen asikloviiri-, CMMG ja 8-OH-ACV-pitoisuudet olivat keskimäärin 2-, 4- ja 5–6-kertaisia vakavan munuaishäiriön potilailla kuin niillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Maksan vajaatoiminta

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

Raskaana olevat

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

Kulkeutuminen äidinmaitoon

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla. Valasikloviiri metaboloituu melkein täydellisesti asikloviiriksi. Ihon alle pistetty asikloviiri ei saanut aikaan teratogeenisia vaikutuksia rotilla tai kaneilla kansainvälisesti hyväksytyillä tutkimusmenetelmissä. Lisätutkimuksissa rotilla havaittiin sikiöissä poikkeamia ja emällä toksisuutta ihonalaisilla annoksilla, jotka saivat aikaan 100 mikrog/ml pitoisuuden plasmassa (> 10-kertainen verrattuna pitoisuuteen, jonka 2000 mg:n kerta-annos valasikloviiriä saa aikaan ihmisille, joiden munuaistoiminta on normaali).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa

krospovidoni

povidoni

magnesiumstearaatti

kolloidinen vedetön piidioksidi

tabletin kalvopäällys

hypromelloosi

titaanidioksidi

makrogoli 400

polysorbaatti 80 (vain 500 mg tabletit)

karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

250 mg tabletit

2 vuotta

500 mg tabletit

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/Al-läpipainopakkaus

250 mg tabletit: 20 tai 60 tabletin pakkaus

500 mg tabletit: 10, 30, 42 tai 112 tabletin pakkaukset

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

250 mg tabletit: GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

500 mg tabletit: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg tabletit: 12935

500 mg tabletit: 11839

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Valtrex 250 mg tabletit: 31.8.1998

Valtrex 500 mg tabletit: 10.4.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.2.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valtrex 250 mg filmdragerade tabletter

Valtrex 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 250 mg valaciklovir.

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

250 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, märkt "GX CE7" på ena sidan.

500 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, märkt "GX CF1" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

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

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

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valtrex är indicerat

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

Kliniska studier har inte utförts hos HSV-infekterade patienter vars nedsättning i immunförsvaret beror på andra orsaker än hiv-infektion (se avsnitt 5.1)

Cytomegalovirus (CMV) -infektioner

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Patienterna ska tillrådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter diagnos av herpes zoster. Det finns inga data på behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter första zoster-blåsans uppträdande.

Immunkompetenta vuxna

Dosen till immunkompetenta patienter är 1000 mg tre gånger dagligen under sju dagar (3000 mg total daglig dos). Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1000 mg tre gånger dagligen under minst sju dagar (3000 mg total daglig dos) och under två dagar efter skorpbildning av såren. Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Hos patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas antiviral behandling då blåsor har bildats inom en vecka eller närhelst före fullständig skorpbildning av såren.

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex två gånger dagligen (1000 mg total daglig dos). Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan).

För recidiverande skov ska behandlingen pågå under tre till fem dagar. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. För recidiverande herpes simplex -infektioner ska behandlingen helst påbörjas redan i prodromalstadiet eller omedelbart då första tecken eller symtom uppträder. Valtrex kan förhindra blåsutveckling när det tas vid första tecken eller symtom på ett HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är valaciklovir 2000 mg två gånger dagligen under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen ska tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan).

När denna doseringsregim används ska behandlingen inte överstiga en dag, eftersom det har visats att detta inte bidrar med ytterligare klinisk nytta. Behandlingen ska påbörjas vid det tidigaste symtomet på munsår (t.ex. stickningar, kliande eller sveda).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvar är dosen 1000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar efter utvärdering av allvarlighetsgraden av det kliniska tillståndet och patientens immunologiska status. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta ska behandlingen startas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling rekommenderas.

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

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex en gång dagligen. En del patienter med mycket frekventa recidiv (≥ 10 /år utan behandling) kan få ytterligare nytta av att dela upp den dagliga dosen på 500 mg (250 mg två gånger dagligen). Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen ska utvärderas igen efter 6 till 12 månaders behandling.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen är 500 mg Valtrex två gånger dagligen. Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan). En ny utvärdering av behandlingen ska göras efter 6 till 12 månaders behandling.

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

Dosen av Valtrex är 2000 mg fyra gånger dagligen. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Denna dos ska minskas med hänsyn till glomerulär filtrationshastighet (se Nedsatt njurfunktion nedan).

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

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när Valtrex ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas. Valtrex-dosen ska minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion som visas i tabell 1 nedan.

Hos patienter på hemodialys ska Valtrex-dosen ges efter att hemodialysen har utförts. Den glomerulära filtrationshastigheten ska kontrolleras ofta, speciellt under perioder när njurfunktionen förändras snabbt, t.ex. omedelbart efter njurtransplantation eller vävnadstransplantation. Doseringen av Valtrex ska justeras därefter.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciklovirdos på 1000 mg hos vuxna patienter visar att dosjustering inte krävs hos patienter med lätt eller måttlig cirros (bibehållen syntesfunktion hos levern). Farmakokinetiska data från vuxna patienter med avancerad cirros (försämrade syntesfunktion hos levern och tecken på shuntning från porta till systemkretsloppet) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är dock begränsad. För högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOS VID NEDSATT NJURFUNKTION

| Terapeutisk indikation | Glomerulär filtrationshastighet (ml/min) | Valaciklovirdos ^a |
|---|---|--|
| <u>Varicella-Zoster Virus (VZV) -infektioner</u> | | |
| <i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i> | ≥ 50 30 till 49 10 till 29 10 | 1000 mg tre gånger dagligen 1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen 500 mg en gång dagligen |
| 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 dagligen |
| - vuxna med nedsatt immunförsvar | ≥ 30 < 30 | 1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen |
| <i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ 1-dagsregim)</i> | ≥ 50 30 till 49 10 till 29 < 10 | 2000 mg två gånger på en dag 1000 mg två gånger på en dag 500 mg två gånger på en dag 500 mg singeldos |
| <i>Suppression av HSV-infektioner</i> | | |
| - immunkompetenta vuxna och ungdomar | ≥ 30 < 30 | 500 mg en gång dagligen ^b 250 mg en gång dagligen |
| - vuxna med nedsatt immunförsvar | ≥ 30 < 30 | 500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång dagligen |
| Cytomegalovirus (CMV) -infektioner | | |
| <i>CMV-profylax till vuxna och ungdomar som fått transplantation av solida organ</i> | ≥ 75 50 till < 75 25 till < 50 10 till < 25 < 10 eller på dialys | 2000 mg fyra gånger dagligen 1500 mg fyra gånger dagligen 1500 mg tre gånger dagligen 1500 mg två gånger dagligen 1500 mg en gång dagligen |

^a För patienter på hemodialys: under dialysdagarna ska dosen ges efter dialys.

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

Pediatriska patienter

Säkerheten och effekten av Valtrex hos barn yngre än 12 år har inte utvärderats.

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 dödligt, har rapporterats i samband med valaciklovir-behandling. När valaciklovir förskrivs ska patienter informeras om tecken och symtom och följas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppstår, ska valaciklovir omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av valaciklovir får behandling med valaciklovir aldrig återinsättas hos denna patient.

Hydreringsstatus

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

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njurarna och därför ska valaciklovirdosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och behovet av dosreducering ska därför beaktas också i denna patientgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk för utveckling av neurologiska biverkningar och ska övervakas noga avseende tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen har dessa reaktioner vanligen varit reversibla när behandlingen sätts ut (se avsnitt 4.8).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data på användning av högre valaciklovirdoser (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts och därför ska försiktighet iaktas när dagliga doser över 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning vid zosterbehandling

Kliniskt svar ska kontrolleras noggrant, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral behandling ska övervägas när svaret på oral behandling bedöms vara otillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, d.v.s. de med engagemang av inre organ, utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasikulära komplikationer ska behandlas med intravenös antiviral behandling.

Vidare ska patienter med nedsatt immunförsvar med oftalmisk zoster eller de som har en hög risk för utbredning av sjukdom och engagemang av inre organ behandlas med intravenös antiviral behandling.

Överföring av genital herpes

Patienter ska tillrådas att undvika samlag vid symtom även om behandling med ett antiviralt medel har inletts. Under suppressiv behandling med antivirala medel är frekvensen av virusspridning påtagligt reducerad. Risken för smittoöverföring är dock fortfarande möjlig. Utöver behandlingen med valaciklovir rekommenderas därför att patienter tillämpar säkrare sexvanor.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Kliniskt svar ska kontrolleras noggrant hos dessa patienter. Intravenös antiviral behandling ska övervägas när svaret på oral behandling förväntas vara otillräckligt.

Användning vid CMV-infektioner

Effektdata för valaciklovir från transplanterade patienter (ca 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t.ex. CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller användningen av induktionsbehandling med anti-tymocytglobulin) tyder på att valaciklovir endast ska användas hos dessa patienter när användningen av valganciklovir eller ganciklovir är utesluten p.g.a. säkerhetsproblem.

De höga doser valaciklovir som krävs för CMV-profylax kan leda till mer frekventa biverkningar (inklusive CNS-avvikelse) än lägre doser avsedda för andra indikationer. Patienter ska övervakas nogga avseende förändringar i njurfunktionen och doseringen ska anpassas därefter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Valaciklovir och nefrotoxiska läkemedel ska kombineras med försiktighet, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och förutsätter regelbunden kontroll av njurfunktionen. Detta gäller vid samtidig administrering av aminoglykosider, organiska platinumföreningar, jodbehandlade kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos på 1000 mg valaciklovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ca 25 % och ökar AUC för aciklovir med ca 45 % genom hämning av den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciklovir ökar AUC för aciklovir med ca 65 %. Samtidig administrering av andra läkemedel (t.ex. tenofovir) som konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirs koncentrationer genom denna mekanism. På likartat sätt kan administreringen av valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som behandlas med högre valaciklovirdoser (t.ex. för zosterbehandling eller CMV-profylax) ska försiktighet iaktas under samtidig behandling med läkemedel som hämmar aktiv renal tubulär sekretion.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil (ett immunosuppressivt medel som används till transplantationspatienter) har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar av maximala koncentrationer eller AUC-värden har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Den kliniska erfarenheten av denna kombination är begränsad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data på användningen av valaciklovir och en medelstor mängd data på användningen av aciklovir under graviditet finns från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciklovir eller för peroral eller intravenös aciklovir, den aktiva metaboliten av valaciklovir). Data från 111 respektive 1246 graviditeter (varav i 29 respektive 756 fall har exponeringen skett under första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknads godkännande tyder inte på någon missbildning eller foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte på reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir ska endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Aciklovir, huvudmetaboliten av valaciklovir, utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet exponeras för är mindre än 2 % av den terapeutiska dosen av aciklovir vid intravenös behandling av neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciklovir ska 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 aciklovirdoser har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier av valaciklovir har utförts på människa, men efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400–1000 mg aciklovir har inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi av spermerna rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Valtrex ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Någon begränsande effekt på dessa aktiviteter förväntas inte baserat på den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som i kliniska prövningar behandlats med Valtrex för åtminstone en indikation var huvudvärk och illamående. Allvarigare biverkningar, såsom trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt, neurologiska sjukdomar och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) diskuteras mer detaljerat i andra avsnitt av denna information.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.

Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

| | |
|---------------------|--|
| mycket vanliga | ≥1/10 |
| vanliga | ≥1/100, <1/10 |
| mindre vanliga | ≥1/1 000, <1/100 |
| sällsynta | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| mycket sällsynta | <1/10 000 |
| ingen känd frekvens | (kan inte beräknas från tillgängliga data) |

Data från kliniska prövningar har använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategorier om det i studien finns bevis som tyder på ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som identifierats från erfarenhet efter marknadsgodkännande, men som inte observerats i kliniska prövningar, har en lågt räknad ("rule of three") frekvens av biverkningar använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategori. För biverkningar som identifierats efter marknadsgodkännande och som förknippats med valaciklovir, och observerats i kliniska prövningar, har biverkningsincidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen omfattar 5855 personer som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar vilka täcker flera indikationsområden (behandling av herpes zoster, behandling eller suppression av genital herpes och behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Data efter marknads godkännande

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: leukopeni, trombocytopeni.
Leukopeni har främst rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunsystemet

Sällsynta: anafylaxi

Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel
Mindre vanliga: förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, tremor, agitation
Sällsynta: ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium.

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga : kräkningar, diarré
Mindre vanliga: magbesvär

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: reversibel ökning av leverfunktionsvärden (t.ex. bilirubin, leverenzymmer).

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag inklusive fotosensibilitet, pruritus
Mindre vanliga: urtikaria
Sällsynta: angioödem
Ingen känd frekvens: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)
Sällsynta: nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med högre doser än de rekommenderade doserna)

Njursmärta kan förknippas med njursvikt.

Intratubulär utfällning av aciklovirkristaller i njurarna har också rapporterats. Adekvat vätskeintag ska säkerställas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tilläggsinformation angående särskilda patientgrupper

Det finns rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med gravt nedsatt immunförsvar, speciellt de med avancerad hiv-sjukdom, som i kliniska prövningar erhållit höga doser (8000 mg dagligen) valaciklovir under längre perioder. Sådana

komplikationer har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciklovir men har samma underliggande eller samverkande tillstånd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

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 överdoser av valaciklovir. Illamående och kräkningar kan också inträffa. Försiktighet måste iaktas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen gällde personer med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fick upprepade överdoser på grund av att dosen inte minskades på erforderligt sätt.

Behandling

Patienter ska observeras noggrant för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som behandlingsalternativ vid symtomgivande överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Virushämmande medel för systemiskt bruk

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATC-kod J05AB11

Verkningsmekanism

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

Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, troligtvis genom inverkan av ett enzym som kallas valaciklovirhydrolas.

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

Det första steget av fosforyleringen kräver en virusspecifik enzymaktivitet. I fallet med HSV, VZV och EBV är detta enzym den virala tymidinkinasen (TK), som bara närvarar i virusinfekterade celler. Selektivitet bibehålles i CMV med fosforyleringen, åtminstone i den del som medieras genom fosfotransferas

genprodukten UL97. Kravet på virusspecifik enzymaktivering för aciklovir förklarar till stor del dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) av cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt virus DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalog leder till påtvingat kedjeavbrott, hämmar virusets DNA-syntes och blockerar därmed virusreplikationen.

Farmakodynamiska effekter

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

Kontroll av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus med reducerad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värdar och att det endast påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t ex organ- eller benmargstransplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom och hiv-infekterade personer.

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella zoster virusinfektion

Valtrex påskyndar smärtlindringen: det minskar durationen av smärtan och andelen patienter med zosterrelaterad smärta, som innefattar akut- och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valtrex reducerar 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 en del patienter med nedsatt immunförsvar, inklusive de med solid cancer, hiv, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

Herpes simplex virusinfektion

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

Studier med valaciklovir vid behandling och suppression av genital herpes utfördes hos patienter som hade en samtidig infektion av hiv och HSV med ett medianvärde av CD4-tal över 100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1000 mg en gång dagligen för suppression av symtomgivande recidiv. Valaciklovir 1000 mg två gånger dagligen för behandling av recidiv var jämförbar med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen på herpesskovets varaktighet. Valaciklovir har inte studerats på patienter med svår immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats vara effektiv vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosit till följd av kemoterapi eller strålbehandling, HSV-reakivering vid kirurgisk ansiktsbehandling och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir tycks valaciklovir vara lika effektiv som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpesekssem 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 1484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par med motsatta status gällande HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för transmission: 75 % (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50v % (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, 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 av aciklovir från valaciklovir är ca 3,3–5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt administrerat 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 valaciklovir hydrolas. Biotillgängligheten av aciklovir från 1000 mg valaciklovir är 54 % och minskas inte med föda. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosberoende. Hastigheten och graden av absorptionen minskar med stegrad dos vilket leder till en mindre än proportionell ökning av C_{\max} inom det terapeutiska intervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Uppskattade farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciklovir till friska personer med normal njurfunktion redovisas nedan.

| aciklovir PK-parameter | | 250 mg (N=15) | 500 mg (N=15) | 1000 mg (N=15) | 2000 mg (N=8) |
|------------------------|-------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| C_{\max} | mikrog/ml | 2,20 ± 0,38 | 3,37 ± 0,95 | 5,20 ± 1,92 | 8,30 ± 1,43 |
| T_{\max} | timmar (h) | 0,75 (0,75–1,5) | 1,0 (0,75–2,5) | 2,0 (0,75–3,0) | 2,0 (1,5–3,0) |
| AUC | h.mikrog/ml | 5,50 ± 0,82 | 11,1 ± 1,75 | 18,9 ± 4,51 | 29,5 ± 6,36 |

C_{\max} = maximal koncentration; T_{\max} = tiden till maximal koncentration; AUC = area under koncentration-tidskurva. Värden för C_{\max} och AUC anger medelvärdet ± standardavvikelse. Värden för T_{\max} anger medianen och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer för oförändrat valaciklovir är bara 4 % av maximala nivåer för aciklovir, förekommer i median 30 till 100 minuter efter dosering och är vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter singel- och upprepad dos. Herpes zoster-, herpes simplex- och hiv-infektion ändrar inte väsentligen farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos de som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen är maximala koncentrationer av aciklovir lika eller högre än de koncentrationer hos friska frivilliga som tar samma dos. De beräknade dagliga värdena på AUC är väsentligen större.

Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (15 %). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), som är oberoende av njurfunktionen, bestämdes genom kvoten av CSF/AUC i plasma och var ca 25 % för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5 % för metaboliten CMMG.

Biotransformation

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och *L*-valin genom första passage metabolismen i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9-(karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) genom alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-

hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) genom aldehydoxidase. Ca 88 % av den totala exponeringen i plasma kan tillskrivas aciklovir, 11 % CMMG och 1 % 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna.

Eliminering

Valaciklovir elimineras i urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80 % av återvunnen dos) och aciklovirmetaboliten CMMG (ca 14 % av återvunnen dos). Bara en liten mängd av metaboliten 8-OHACV detekteras 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 elimineringshalveringstiden i plasma för aciklovir efter både enkel- och upprepad dosering med valaciklovir omkring 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen för aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen av aciklovir ökar med sämre njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för aciklovir efter valacikloviradministrering omkring 14 timmar, jämfört med omkring 3 timmar för 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 av CL_{Cr} 26 ml/min, intervall 17–31 ml/min) som fick 1500 mg var 12:e timme. I plasma såväl som i CSF, var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i genomsnitt 2, 4 respektive 5–6 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Gravida

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

Utsöndring i bröstmjolk

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Valaciklovir var inte teratogent i råttor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt erkända tester framkallade inte teratogena effekter hos råttor och kaniner. I tilläggsstudier på råttor sågs fostermissbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger plasmakoncentrationer på 100 mikrog/ml (> 10 gånger högre än 2000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

tabletkärna

mikrokristallin cellulosa

krospovidon

povidon

magnesiumstearat

vattenfri kolloidal kiseldioxid

filmdragering

hypromellos

titandioxid

makrogol 400

polysorbat 80 (endast i 500 mg tabletter)

karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

250 mg tabletter

2 år

500 mg tabletter

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Al-blistarförpackning

250 mg tabletter: förpackningar med 20 eller 60 tabletter

500 mg tabletter: förpackningar med 10, 30, 42 eller 112 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg tabletter: GlaxoSmithKline Oy, PB 24, 02231 Esbo

500 mg tabletter: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg tabletter: 12935

500 mg tabletter: 11839

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Valtrex 250 mg tabletter: 31.8.1998

Valtrex 500 mg tabletter: 10.4.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 9.2.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.2.2022