

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valavir 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen 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

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

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

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot

Valavirin 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-infektioineilla potilailla, joiden immunosuppression olisi aiheuttanut jokin muu syy kuin HIV-infektio (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirus (CMV) -infektiot:

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

Itsehoidossa Valaviria käytetään lääkärin aiemmin toteaman toistuvan huuliherpeksen eli huuliropahtuman eli yskänrokon hoitoon yli 18-vuotiailla aikuisilla, joiden immuunipuolustus ja munuaisten toiminta on normaali.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Potilaita tulee kehottaa aloittamaan hoito mahdollisimman pian vyöruusu-diagnoosin jälkeen. Hoidon aloittamisesta myöhemmin kuin 72 tunnin kuluessa vyöruusuhoituman 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 leesioden 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 Valaviria 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. Valavir voi estää leesioden 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 leesioden kehittymistä seurataan tarkoin.

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

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

Valavir-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

Valavir-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)

Valavir-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 pidempään potilailla, joiden riski arvioidaan suureksi.

Erytisryhmät

Lapset

Valavirin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu.

lääkkäät 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 Valaviria annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, Valavir-annosta on pienennettävä oheisen taulukko 1:n mukaisesti.

Hemodialyysipotilaille Valavir-annos tulee antaa heti hemodialyysin jälkeen.

Glomerulussuodosnopeutta on seurattava tiheästi, varsinkin silloin, kun munuaisten toimintakyky muuttuu nopeasti, esim. heti munuais- tai kudossiirron jälkeen. Valavir-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	Glomerulussuodospoitusnopeus (ml/min)	Valasikloviiriannos ^a
<u>Varicella-zoster (VZV) -infektiot</u>		
<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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille, asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)

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

Nesteytystaso

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäät potilaat

Asikloviiri eliminoituu munuaisten kautta ja sen vuoksi valasikloviiriannosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt ja sen vuoksi myös näiden potilaiden annosten pienentämistä on harkittava. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat suuremmassa vaarassa saada neurologisia 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.

Genitaalisherpeksen 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 valasikloviirihoidon 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-induktioidon 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 keskushermostopikkeavuudet) 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, joidilla merkittyjen varjoaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, sikloporiinien ja takrolimuusin kanssa.

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivien 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:iden on osoitettu kasvavan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu muutoksia huippupitoisuuksissa tai AUC-arvoissa, kun valasikloviiria ja mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on vain vähän kokemusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Suun kautta otettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja koirilla suuret parenteraaliset asikloviiriannokset ovat saaneet aikaan kivesten atrofian 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 asikloviirihoiton jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja Valavirin 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 Valaviria kliinisissä lääketutkimuksissa saaneiden potilaiden ainakin yhdessä käyttöaiheessa raportoimat haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi. Muita vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombosytopeenistä purppuraa/hemolyyttistä ureemista

syndroomaa, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia häiriöitä 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, genitaalisherpeksen 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, hallusinaatioita, 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) Valaviria 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 kudokset

yleinen: ihottuma mukaan lukien valoherkkyys, kutina
melko harvinainen: urtikaria
harvinainen: angioedeema
tuntematon: lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatie

melko harvinainen: kipu munuaisissa, verivirtsaisuus (usein liittyen muihin munuaisongelmiin)
harvinainen: munuaisten toiminnan heikkeneminen, akuutti munuaistoiminnan pettäminen (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja jotka saavat suositeltua korkeampia annoksia)
tuntematon: tubulointerstitiaa linefriitti

Kipu munuaisissa voi liittyä niiden vajaatoimintaan.

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

Lisätietoa erityisryhmistä

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Systeemiset viruslääkkeet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänneiskopioijan estäjä, 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.

Asikloviiritrifosfaatti estää kompetitiivisesti viruksen DNA-polymeraasia ja tämän nukleosidianalogin inkorporoituminen saa aikaan ehdottoman ketjun päättymisen, pysäyttäen viruksen DNA-synteesin ja estäen näin viruksen replikaation.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Vyöruusu

Valavir 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. Valavir pienentää silmän zoster-infektioiden silmäkomplikaatioiden vaaraa.

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

Herpes simplex –viruksen aiheuttamat infektiot

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

Valasikloviiria on tutkittu genitaalierpeksen hoidossa ja estohoidossa potilailla, joilla on sekä HIV-että HSV-infektio. Potilaiden CD4-solujen määrä oli keskimäärin > 100 solua/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 ihosiirteiden aiheuttaman HSV:n reaktivaation ja herpes gladiatorumin hoidossa. Historiallisen asikloviirista saadun kokemuksen perusteella valasikloviiri näyttää olevan yhtä tehokas kuin asikloviiri eryteema multiformen, ekseema herpetikumien ja herpes aiheuttaman sormien tai varpaiden ajosten hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumisen vaaraa aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali, kun sitä käytetään estohoitona ja noudatetaan lisäksi turvaseksin periaatteita. Plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 1484 heteroseksuaalista aikuista paria, joiden immuunivaste oli normaali ja joista vain toisella oli HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat tartuntavaaran pienentyneen merkitsevästi valasikloviiriryhmässä verrattuna plaseboon: 75 % (oireellinen HSV-2 tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (HSV-2 tartunnat yhteensä). Näiden 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Asikloviiria 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 valasikloviiria on 54 %; ruoka ei vähennä tätä. Valasikloviirin farmakokineetiikka ei ole lineaarista. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa ja C_{max} nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeuttisen annostason puitteissa. Biologinen hyötyosuus 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 ± standardipoiskeamaa. 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-infektioit eivät muuta valasikloviirin tai asikloviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi oraalisen valasikloviiriannoksen jälkeen verrattuna terveisiin henkilöihin. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2000 mg valasikloviiria neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet ovat samanlaisia tai korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, jotka saavat saman annoksen. Arvioidut vuorokausi-AUC:t ovat huomattavasti korkeampia.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % mitatusta annoksesta) ja asikloviirin CMMG-metaboliittina (noin 14 % mitatusta annoksesta). 8-OH-ACV-metaboliittia on virtsassa vain vähän (< 2 % mitatusta annoksesta). Alle 1 % otetusta valasikloviiriannoksesta on mitattavissa virtsasta muuttumattomana. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia sekä valasikloviirin 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 glomerulussuodosnopeus 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 imettävän 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 tutkimusmenetelmillä. 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 valasikloviiria saa aikaan ihmisille, joiden munuaistoiminta on normaali).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
povidoni
magnesiumstearaatti
kolloidinen vedetön piidioksidi

tabletin kalvopäällyste

hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 400
polysorbaatti 80
karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Yksittäispakattu PVC/Al-läpipainopakkaus: 8 x 1, 10 x 1 ja PVC/Al-läpipainopakkaus 42 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12585

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. kesäkuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. maaliskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valavir 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, bikonvex, avlång tablett med en vit eller nästan vit kärna. Tabletten är märkt med ”GX CF1” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av Varicella zoster-viruset (VZV) – bältros

Valavir är avsedd för behandling av herpes zoster (bältros) och ögats zoster-infektioner hos vuxna med ett normalt immunsvär (se avsnitt 4.4).

Valavir är avsedd för behandling av bältros hos vuxna med lindrigt eller måttligt försvagat immunsvär (se avsnitt 4.4).

Infektioner orsakade av herpes simplex-viruset (HSV)

Indikationer för Valavir är

- behandling och profylax av HSV-infektioner i huden och slemhinnor:
 - behandling av primärinfektion av genitalherpes hos vuxna och ungdomar, vars immunsvär är normalt och hos immunsupprimerade vuxna
 - behandling av reinfektioner av genitalherpes hos vuxna och ungdomar, vars immunsvär är normalt och hos immunsupprimerade vuxna
 - profylax av recidiverande genitalherpes hos vuxna och ungdomar, vars immunsvär är normalt och hos immunsupprimerade vuxna
- behandling och profylax av recidiverande HSV-infektion i ögat hos vuxna och ungdomar, vars immunsvär är normalt och hos immunsupprimerade vuxna (se avsnitt 4.4)

Kliniska läkemedelsstudier har inte utförts hos HSV-infekterade patienter vars immunsuppression skulle ha orsakats av någon annan orsak än en HIV-infektion (se avsnitt 5.1)

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner:

Valavir är avsedd för profylax av cytomegalovirusinfektion och cytomegali efter organtransplantation hos vuxna och ungdomar (se avsnitt 4.4).

Vid egenvård används Valavir hos vuxna över 18 år med normalt immunförsvar och normal njurfunktion för behandling av återkommande läppherpes dvs. munherpes dvs. munsår som tidigare diagnostiserats av läkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Infektioner orsakade av Varicella zoster-viruset (VZV) – bältros och ögats zoster-infektioner

Patienter ska uppmanas att inleda behandlingen så snabbt som möjligt efter bältrosdiagnosen. Data om inledande av behandlingen senare än 72 timmar från att bältrosutslaget uppkom saknas.

Vuxna med normalt immunsvär

Dosen hos patienter med normalt immunsvär är 1 000 mg tre gånger per dygn under sju dygn (dygnsdos 3 000 mg). Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Immunsupprimerade vuxna

Dosen hos immunsupprimerade vuxna är 1 000 mg tre gånger per dygn i minst sju dygn (dygnsdos 3 000 mg) och två dygn efter skorpbildning på lesionerna. Denna dos ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan).

För immunsupprimerade patienter rekommenderas antiviral behandling om den kan påbörjas inom en vecka från blåsbildningen eller även senare före fullständig skorpbildning på lesionerna.

Behandling av herpes simplex-virusinfektioner (HSV) hos vuxna och ungdomar (≥ 12-åringar)

Vuxna och ungdomar (≥ 12-åringar) med normalt immunsvär

Dosen är 500 mg Valavir två gånger per dygn (dygnsdos 1 000 mg). Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingen av reinfektioner ska pågå i tre till fem dygn. Behandlingen av primärinfektioner, som kan vara allvarligare, kan behöva förlängas till tio dygn. Läkemedelsintaget ska inledas i ett så tidigt skede som möjligt. Vid reinfektion av herpes simplex ska detta i bästa fall ske vid prodromalsymptomfasen eller genast då de första tecknen eller symptomen uppträder. Valavir kan förebygga utvecklingen av lesioner när det tas direkt då första tecken och symptom som tyder på en HSV-reinfektion uppträder.

Läppherpes

Vid behandling av läppherpes (munsår) är 2 000 mg valaciklovir två gånger per dygn under ett dygn en effektiv behandling för vuxna och ungdomar. Den andra dosen ska tas ca 12 timmar efter den första dosen (inte tidigare än 6 timmar). Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan). När denna behandlingsmodell används ska behandlingen inte räcka längre än i ett dygn, eftersom ingen klinisk nytta har visats av detta. Behandlingen ska inledas vid första symptom på munsår (t.ex. stickningar, klåda eller brännande känsla).

Immunsupprimerade vuxna

Vid behandling av HSV-infektioner hos vuxna med ett nedsatt immunsvär är dosen 1 000 mg två gånger per dygn under minst fem dygn, enligt allvarlighetsgraden av patientens kliniska tillstånd och immunologiska tillstånd. Behandlingen av primärinfektioner som kan vara allvarligare kan behöva fortsättas i tio dagar. Läkemedelsbehandlingen ska inledas så tidigt som möjligt. Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan). För att uppnå den maximala kliniska nyttan ska behandlingen inledas inom 48 timmar. Det rekommenderas att utvecklingen av lesioner övervakas noggrant.

Profylax av herpes simplex (HSV)-reinfektioner hos vuxna och ungdomar (≥ 12-åringar)

Vuxna och ungdomar (≥ 12-åringar) med normalt immunsvär

Valavir-dosen är 500 mg en gång per dygn. Vissa patienter som har reinfektioner mycket ofta (≥ 10 per år utan behandling) kan ha nytta av att dygnsdosen på 500 mg tas som uppdelad i två doser (250 mg x 2 / dygn). Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behovet av behandlingen ska omvärderas efter 6–12 månaders behandling.

Immunsupprimerade vuxna

Valavir-dosen är 500 mg två gånger per dygn. Dosen ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behovet av behandlingen ska omvärderas efter 6–12 månaders behandling.

Profylax av cytomegaloinfektion (CMV) och cytomegali hos vuxna och ungdomar (≥ 12-åringar)

Valavir-dosen är 2 000 mg fyra gånger per dygn. Behandlingen ska inledas så snabbt som möjligt efter en organtransplantation. Denna dos ska minskas enligt den glomerulära filtrationshastigheten (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingen räcker vanligtvis i 90 dygn, men behandlingen kan fortsättas längre hos patienter med en hög risk.

Särskilda patientgrupper

Barn

Säkerheten och effekten av Valavir har inte fastställts hos barn under 12 år.

Äldre patienter

Det ska beaktas att njurfunktionen hos äldre patienter kan vara försvagad och dosen ska justeras enligt detta (se Nedsatt njurfunktion nedan). Tillräcklig hydrering ska säkerställas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas när Valavir administreras till patienter med försvagad njurfunktion. Tillräcklig hydrering ska säkerställas. Hos patienter med försvagad njurfunktion ska Valavir-dosen minskas enligt tabell 1 nedan.

Till hemodialyspatienter ska Valavir-dosen ges direkt efter hemodialysen. Den glomerulära filtrationshastigheten ska övervakas tätt, särskilt då njurarnas funktionsförmåga förändras snabbt, t.ex. direkt efter en njur- eller vävnadstransplantation. Valavir-dosen ska justeras enligt detta.

Nedsatt leverfunktion

Studier utförda med engångsdoser av valaciklovir på 1 000 mg hos vuxna patienter visar att dosen inte behöver justeras hos patienter med en mild eller måttlig cirros (leverns syntesfunktion finns kvar). Farmakokinetiska data om vuxna patienter med långt framskriden cirros (försvagad syntesfunktion i levern och tecken på shunt i portådersystemet) tyder inte på att dosen behöver justeras; den kliniska erfarenheten är dock begränsad. Gällande större doser (4 000 mg eller mera per dygn) se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOS VID NEDSATT NJURFUNKTION

Indikation	Glomerulär filtrations hastighet (ml/min)	Valaciklovirdos ^a
<u>Varicella-zoster (VZV) -infektioner</u>		
<i>Behandling av bältros</i> både hos immunsupprimerade vuxna och hos vuxna med normalt immunsvar	≥ 50 30–49 10–29 10	1 000 mg tre gånger per dygn 1 000 mg två gånger per dygn 1 000 mg en gång per dygn 500 mg en gång per dygn
<i>Herpes simplex (HSV) -infektioner</i>		
<i>Behandling av HSV-infektioner</i>		
- vuxna och ungdomar med normalt immunsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger per dygn 500 mg en gång per dygn
- immunsupprimerade vuxna	≥ 30 < 30	1 000 mg två gånger per dygn 1 000 mg en gång per dygn
<i>Behandling av läppherpers (munsår) hos vuxna och ungdomar med normalt immunsvar (alternativ 1 dygns behandling)</i>	≥ 50 30–49 10–29 < 10	2 000 mg två gånger per dygn 1 000 mg två gånger per dygn 500 mg två gånger per dygn 500 mg engångsdos
<i>Profylax av HSV-infektioner</i>		
- vuxna och ungdomar med normalt immunsvar	≥ 30 < 30	500 mg en gång per dygn ^b 250 mg en gång per dygn
- immunsupprimerade vuxna	≥ 30 < 30	500 mg två gånger per dygn 500 mg en gång per dygn
<i>Cytomegalovirusinfektioner (CMV)</i>		
<i>CMV-profylax hos vuxna och ungdomar som genomgått organtransplantation</i>	≥ 75 50–< 75 25–< 50 10–< 25 < 10 eller dialyspatient	2 000 mg fyra gånger per dygn 1 500 mg fyra gånger per dygn 1 500 mg tre gånger per dygn 1 500 mg två gånger per dygn 1 500 mg en gång per dygn

^a För hemodialyspatienter ska dosen ges under dialysdagarna efter hemodialysen.

^b För profylax av HSV hos personer med normalt immunsvar och som har minst 10 reinfektioner per år kan bättre behandlingsresultat uppnås med 250 mg två gånger per dygn.

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 symptom (DRESS)

DRESS-reaktioner som kan vara livsfarliga eller dödliga har rapporterats i samband med valaciklovirbehandling. Vid ordinerings av läkemedlet ska patienten informeras om symptomen och hudreaktioner ska övervakas noggrant. Om tecken och symptom som tyder på DRESS-reaktioner förekommer ska användningen av valaciklovir avbrytas omedelbart och en alternativ behandling ska övervägas (enligt behov). Om patienten har DRESS orsakat av användning av valaciklovir, får en valaciklovirbehandling hos patienten i fråga inte vid något skede inledas på nytt.

Hydreringsnivå

Det ska säkerställas att patienter som löper risk för dehydrering får tillräckligt med vätska. Detta gäller särskilt äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter

Aciklovir elimineras via njurarna och därför ska valaciklovirdosen minskas hos patienter med försvagad njurfunktion (se avsnitt 4.2). Hos äldre patienter har njurfunktionen troligtvis försvagats och därför ska en dosminskning övervägas även hos dessa patienter. Både äldre patienter och patienter med försvagad njurfunktion har en större risk för neurologiska biverkningar och de ska övervakas noggrant för dessa biverkningar. I rapporterade fall gick reaktionerna oftast över när behandlingen avslutades (se avsnitt 4.8).

Användning av högre valaciklovirdoser hos patienter med försvagad leverfunktion och hos patienter som genomgått levertransplantation

Data saknas om användning av högre valaciklovirdoser (4 000 mg eller mera) hos patienter med en leversjukdom. Hos patienter som genomgått levertransplantation har inga särskilda kliniska studier utförts med valaciklovir och därför ska försiktighet iaktas vid administrering av dygnsdoser över 4 000 mg till dessa patienter.

Användning vid behandling av bältros

Det kliniska svaret ska övervakas noggrant, särskilt hos immunsupprimerade patienter. Intravenös antiviral medicinering ska också övervägas om effekten av en oral behandling inte bedöms vara tillräcklig.

Patienter med komplicerad bältros, dvs. sjukdomen har spridits till de inre organen, blivit allmän, med motoriska neuropatier, encefalit och komplikationer i hjärta eller blodkärl ska behandlas med intravenös antiviral behandling.

Även immunsupprimerade patienter med okulär herpes zoster eller som har en stor risk för att sjukdomen ska bli allmännare och spridas till de inre organen ska den antivirala behandlingen ges intravenöst.

Överföring av genitalherpes

Patienter ska uppmanas att undvika samlag när symptomen uttrycks, trots att en antiviral medicinering inletts. Under antiviral medicinering är virusutsöndringen märkbart mindre. Det finns trots allt fortfarande en risk för överföring av sjukdomen. Därför rekommenderas det att principer för säkert sex följs utöver valaciklovirbehandlingen.

Användning vid ögats HSV-infektioner

Det kliniska svaret hos dessa patienter ska övervakas noggrant. Intravenös antiviral behandling ska övervägas om ett oralt administrerat läkemedel troligtvis inte ger ett tillräckligt svar.

Användning vid CMV-infektioner

Data från organtransplantationspatienter (~200) som har en stor risk för smitta av CMV-sjukdomen (t.ex. doneraren CMV-positiv och mottagaren CMV-negativ, eller användning av antitymocyoglobulin-induktionsbehandling) visar att valaciklovir endast ska användas hos dessa patienter då användning av valganciklovir eller ganciklovir är uteslutet av säkerhetsskäl.

Höga valaciklovirdoser som behövs vid CMV-profylax kan orsaka mera biverkningar (inklusive avvikelser i det centrala nervsystemet) än mindre doser som används vid andra indikationer. Patienterna ska övervakas noggrant för att upptäcka förändringar i njurfunktionen och doserna ska justeras enligt detta (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Valaciklovir ska användas med försiktighet med nefrotoxiska läkemedel, särskilt hos personer med nedsatt njurfunktion. Njurfunktionen ska i detta fall övervakas regelbundet. Detta gäller vid samtidig användning av aminoglykosider, organoplatinaföreningar, kontrastmedel märkta med jod, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv tubulär sekretion. Efter en valaciklovirdos på 1 000 mg minskar cimetidin och probenecid clearance av aciklovir med ca 25 % och ökar AUC av aciklovir med ca 45 % genom att hämma aktiv sekretion av aciklovir via njurarna. Cimetidin och probenecid som tagits tillsammans med valaciklovir ökar AUC av aciklovir med ca 65 %. Andra läkemedel som ges samtidigt (t.ex. tenofovir) som konkurrerar om aktiv tubulär utsöndring eller hämmar det, kan höja plasmakoncentrationen av aciklovir med denna mekanism. På motsvarande sätt kan valaciklovir höja plasmakoncentrationen av dessa andra samtidigt administrerade läkemedel.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som får höga valaciklovirdoser (t.ex. för behandling av bältros eller CMV-profylax) när läkemedel som hämmar aktiv tubulär sekretion genom njurarna administreras samtidigt.

En ökning av AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil (en immunsuppressor som används hos organtransplantationspatienter) har observerats vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Hos friska frivilliga upptäcktes inga förändringar i de maximala koncentrationerna eller i AUC-värdena när valaciklovir och mykofenolatmofetil administrerades samtidigt till friska frivilliga. Det finns endast begränsat med erfarenhet av samtidig användning av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data avseende användning av valaciklovir under graviditeten och en del data om användning av aciklovir finns tillgängliga från graviditetsregister. (I registren finns data om resultat av graviditeter hos kvinnor som fått valaciklovir eller oralt eller intravenöst aciklovir (den aktiva metaboliten till valaciklovir)). Data om 111 valaciklovirgraviditeter (varav 29 exponerats under den första trimestern) och 1 246 aciklovirgraviditeter (varav 756 exponerats under den första trimestern) och annan data om klinisk användning tyder inte på fostertoxicitet eller toxicitet som orsakar missbildningar. Djurförsök har inte visat att valaciklovir skulle vara reproduktionstoxiskt (se avsnitt 5.3). Valaciklovir ska endast användas under graviditeten om de eventuella nyttorna överväger de potentiella riskerna.

Amning

Aciklovir, den huvudsakliga metaboliten av valaciklovir, utsöndras i bröstmjölken. Terapeutiska valaciklovirdoser förväntas inte ha effekter på en nyfödd / ett barn som ammas, eftersom dosen som barnet får är under 2 % av den intravenösa terapeutiska dosen för neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciklovir ska användas med försiktighet under amning och endast då det är kliniskt motiverat.

Fertilitet

Oral valaciklovir hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. Hos råttor och hundar har höga parenterala aciklovirdoser orsakat testikelatrofi och aspermatogenes. Effekten av valaciklovir på människans fertilitet har inte studerats, men hos 20 patienter upptäcktes inga förändringar i antalet spermier, deras rörlighet eller morfologi efter en 6 månaders aciklovirbehandling med dosen 400–1 000 mg.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande preparatets effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patientens kliniska tillstånd och biverkningsprofilen av Valavir ska beaktas när patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner övervägs. Dessutom kan en skadlig effekt på dessa aktiviteter inte förutsägas utifrån den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid minst en indikation av patienter som behandlats med Valavir i kliniska läkemedelsstudier var huvudvärk och illamående. Andra allvarliga

biverkningar, såsom trombotisk trombocytopenisk purpura / hemolytiskt uremisyndrom, akut njursvikt och neurologiska störningar behandlas mer detaljerat i andra avsnitt av denna produktresumé.

Biverkningarna klassificeras nedan enligt organsystem och frekvens.

Biverkningarna har klassificerats enligt frekvensen enligt följande:

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 studier har använts när biverkningarna indelats i frekvensklasser om det i studierna fåtts belägg om ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som upptäckts efter marknadsintroduktion, men som inte upptäckts i kliniska studier, användes det mest strikta värdet vid bedömningen av biverkningens frekvens ("rule of three"). För biverkningar som identifierats ha ett samband med valaciklovir efter marknadsintroduktionen och som även observerats i kliniska studier, har incidensen avgjorts på basen av data från kliniska studier. I databasen som berör kliniska studier finns det 5 855 personer som exponerats för valaciklovir och datan omfattar flera indikationer (behandling av herpes zoster, behandling och profylax av genitalherpes och behandling av munsår).

Data från kliniska studier

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga: huvudvärk

Magtarmkanalen

vanliga: illamående

Data efter marknadsintroduktion

Blodet och lymfsystemet

mindre vanliga: leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni har huvudsakligen rapporterats hos patienter med nedsatt immunsvär.

Immunsystemet

sällsynta: anafylaxi

Psykiska störningar, centrala och perifera nervsystemet

vanliga: yrsel

mindre vanliga: förvirring, hallucinationer, nedsatt medvetandegrad, tremor, agitation

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

Neurologiska symptom, som ibland är allvarliga, kan vara förknippade med encefalopati och inkludera förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa händelser är vanligtvis reversibla och har vanligtvis funnits hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra utsättande faktorer (se avsnitt 4.4). Hos patienter som genomgått organtransplantation och som fått höga doser (8 000 mg/dygn) Valavir för CMV-profylax, förekom mera neurologiska reaktioner jämfört med patienter som getts lägre doser för andra indikationer.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

mindre vanliga: andnöd

Magtarmkanalen

vanliga: kräkningar, diarré
mindre vanliga: buksmärta

Lever och gallvägar

mindre vanliga: övergående förhöjning av levervärden (t.ex. bilirubin, leverenzymmer)

Hud och subkutan vävnad

vanliga: utslag inklusive fotosensitivitet, klåda
mindre vanliga: urtikaria
sällsynta: angioödem
ingen känd frekvens: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) (se avsnitt 4.4)

Njurar och urinvägar

mindre vanliga: njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra njurproblem)
sällsynta: försvagad njurfunktion, akut njursvikt (särskilt hos äldre patienter eller hos patienter med nedsatt njurfunktion som för högre doser än de rekommenderade)
ingen känd frekvens: tubulointerstitiell nefrit

Njursmärta kan vara kopplat med nedsatt njurfunktion.

Utfällning av aciklovirkristaller i njurtubulus har också rapporterats. Under behandlingen ska ett tillräckligt vätskeintag försäkras (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) har rapporterats hos starkt immunsupprimerade vuxna patienter, särskilt hos patienter med långt framskriden HIV-infektion och som fått höga doser (8 000 mg/dygn) valaciklovir långvarigt i kliniska läkemedelsstudier. Dessa problem har även observerats hos patienter som inte behandlats med valaciklovir men som har samma bakomliggande sjukdom eller vars hälsotillstånd annars är likadan.

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

Symptom

Akuta störningar i njurfunktionen och neurologiska symptom såsom förvirring, hallucinationer, agitation, nedsatt medvetandegrad och koma har rapporterats hos patienter som fått överdoser av valaciklovir. Patienterna kan också uppleva illamående och kräkningar. Försiktighet ska iaktas för att undvika oavsiktlig överdosering. Flera av de rapporterade fallen har gällt patienter med försvagad njurfunktion och äldre patienter som fått upprepade överdoser, eftersom doserna inte har minskats då det varit nödvändigt.

Behandling

Patienterna ska övervakas noggrant för att upptäcka förgiftningssymptom. Hemodialys försnabbar betydligt elimineringen av aciklovir från blodet, och dess användning kan övervägas om överdosen orsakar symptom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Virushämmande medel för systemiskt bruk

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider, ATC-kod: J05AB11

Verkningsmekanism

Valaciklovir som är ett antiviralt medel är en L-valinester till aciklovir. Aciklovir är en nukleosidanalogue av purin (guanin).

Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt till aciklovir och valin i människan, troligtvis genom effekten av ett enzym som kallas valaciklovirhydrolas.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesviruset med effekt *in vitro* mot herpes simplex-virus (HSV) typ 1 och typ 2, och mot varicella zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) och mot herpesvirus 6 (HHV-6). Aciklovir hämmar DNA-syntesen av herpesviruset efter att det fosforylerats till aktivt trifosfat.

Fosforyleringens första fas kräver effekten av ett virusspecifikt enzym. När det gäller HSV, VZV och EBV är enzymet virusets tymidinkinas (TK) som endast finns i celler som blivit infekterade av viruset. När det gäller CMV uppstår selektiviteten genom att åtminstone en del av fosforyleringen medieras av fosfotransferasgenprodukten av UL97. Det att aktiveringen av aciklovir kräver effekten av ett virusspecifikt enzym förklarar till största delen dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från monofosfat till trifosfat) av cellens kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt virusets DNA-polymeras och inkorporering av denna nukleosidanalogue resulterar i en absolut terminering av kedjan genom att stoppa DNA-syntesen och därmed hämma replikationen av viruset.

Farmakodynamiska effekter

Resistens mot aciklovir beror vanligtvis på en defekt fenotyp av tymidinkinas; dessa virustyper klarar sig inte hos den naturliga värden. Minskad känslighet mot aciklovir har rapporterats till följd av förändringar antingen i virusets tymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen av dessa varianter liknar den hos den vanliga "vilda" virustypen.

Studier av virus som isolerats från HSV- och VZV-patienter som fått aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus, vars känslighet mot aciklovir minskat, finns mycket sällan hos patienter med normalt immunsvaret och de är också sällsynta hos kraftigt immunosupprimerade patienter, såsom hos organ- eller benmärgstransplanterade patienter, hos patienter som får cytostatika för behandling av maligna sjukdomar och patienter som fått en HIV-infektion.

Klinisk effekt och säkerhet

Bältros

Valavir försnabbar smärtlindringen: det förkortar tiden för smärtan och andelen patienter som har smärta förknippat med bältros, samt akut neuralgi och postherpetisk neuralgi hos patienter över 50 år. Valavir minskar risken för ögonkomplikationer vid ögats zoster-infektioner.

Intravenös behandling anses vanligtvis som normal behandling vid behandling av bältros hos immunosupprimerade patienter. Enligt begränsade data har man trots allt klinisk nytta av valaciklovir vid behandling av VZV-infektioner (bältros) hos vissa immunosupprimerade patienter, inklusive patienter med cancer i något organ, HIV, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och som genomgått stamcellstransplantation.

Infektioner orsakade av herpes simplex-viruset

Valaciklovir ska ges enligt tillgängliga behandlingsrekommendationer vid HSV-infektioner i ögat.

Valaciklovir har studerats vid behandling och profylax av genitalherpes hos patienter med både HIV- och HSV-infektion. Mängden av patienternas CD4-celler var i genomsnitt > 100 celler/mm³.

Valaciklovir 500 mg x 2 var mer effektivt än 1 000 mg en gång per dygn vid profylax av symptomatiska reinfektioner. Vid behandling av reinfektioner med valaciklovir hade 1 000 mg två gånger per dygn samma effekt på längden av episoden som aciklovir med dosen 200 mg fem gånger per dygn. Valaciklovir har inte undersökts hos patienter med kraftigt försvagat immunsvär.

Effekten av valaciklovir vid behandlingen av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats ha en effekt vid behandling av läppherpes (munsår), slemhinneinflammation orsakad av kemoterapi eller radioterapi, HSV-reakivering orsakad av hudtransplantat i ansiktet och herpes gladiatorum. Baserat på historisk erfarenhet som erhållits från aciklovir verkar valaciklovir vara lika effektivt som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, eczema herpeticum och bölder i fingrar eller tår orsakade av herpes.

Valaciklovir har visats minska risken för överföring av genitalherpes hos vuxna med normalt immunsvär när det används som profylax och när dessutom principer för säkert sex följs. I en placebokontrollerad dubbelblind studie deltog 1 484 heterosexuella vuxna par med normalt immunsvär och varav endast den ena hade en HSV-2-infektion. Resultaten visade att risken för överföring minskade signifikant i valaciklovirgruppen jämfört med placebo: 75 % (symptomatisk HSV-2-smitta), 50 % (HSV-2-serokonversion) och 48 % (HSV-2-överföringar totalt). För dem som deltog i en substudie som berör virusutsöndring minskade valaciklovir virusutsöndringen med 73 % jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 för ytterligare information om minskad överföring).

Infektioner orsakade av cytomegalovirus (se avsnitt 4.4)

Valaciklovir-CMV-profylax minskar akut avstötning av ett transplanterat organ (njur- och hjärttransplanteratpatienter), opportunist-infektioner och andra herpesvirusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie med valganciklovir för att bestämma den bästa behandlingen av patienter som genomgått organtransplantation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Aciklovir frigörs i kroppen ca 3,3–5,5-faldigt jämfört med oralt administrerat aciklovir. Oralt administrerat valaciklovir absorberas väl och omvandlas snabbt och nästan fullständigt till aciklovir och valin. Denna omvandling orsakas troligtvis av valaciklovirhydrolas som är ett enzym som utsöndras från levern. Biotillgängligheten av aciklovir från 1 000 mg valaciklovir är 54 %; föda minskar inte detta. Farmakokinetiken av valaciklovir är inte linjär. Absorptionen minskar och den absorberade mängden minskar då dosen ökas och C_{max} ökar proportionellt mindre då dosen höjs inom det terapeutiska dosintervallet. Biotillgängligheten minskar när dosen överskrider 500 mg. Genomsnittliga farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir hos friska frivilliga (normal njurfunktion) efter enstaka doser på 250–2 000 mg beskrivs nedan.

PK parameter för aciklovir		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	mikrog · h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maximal plasmakoncentration; T_{max} = tid för att uppnå maximal plasmakoncentration; AUC = arean under plasmans läkemedelskoncentration-tid-kurvan. C_{max} och AUC-värden beskriver genomsnittlig ± standardavvikelse. T_{max}-värdena beskriver genomsnittligt värde och spridning.

De maximala plasmakoncentrationerna av oförändrat valaciklovir är endast ca 4 % av de högsta aciklovirnivåerna. Dessa är mätbara 30–100 minuter efter dosintaget; efter tre timmar är mängderna inte längre mätbara. De farmakokinetiska profilerna av valaciklovir och aciklovir är likadana både efter enstaka doser och efter upprepade doser. Herpes zoster-, herpes simplex- eller HIV-infektioner förändrar inte signifikant farmakokinetiken av valaciklovir eller aciklovir efter en oral valaciklovirdos jämfört med friska personer. Hos organtransplanterade patienter som får 2 000 mg valaciklovir fyra gånger per dygn är de maximala koncentrationerna av aciklovir likadana eller högre än hos friska frivilliga som får samma dos. De uppskattade dygns-AUC-värdena är märkbart högre.

Distribution

Valaciklovir binds till plasmaproteiner i mycket låg grad (15 %). Absorptionen i cerebrospinalvätskan (CSF), bestämd som förhållandet av AUC CSF/plasma, är oberoende av njurfunktionen: ca 25 % med aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5 % med metaboliten CMMG.

Metabolism

Oralt administrerat valaciklovir omvandlas till aciklovir och L-valin genom tarmens och/eller leverns förstapassagemetabolism. Aciklovir omvandlas i små mängder till inaktiva metaboliter 9(karboximetoxi)metylguanin (CMMG) av effekten av alkohol och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) av effekten av aldehydoxidase. Ca 88 % av den totala kombinerade exponeringen kommer från aciklovir, 11 % från CMMG och 1 % från 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras med hjälp av cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Valaciklovir elimineras i urinen huvudsakligen som aciklovir (över 80 % av den uppmätta dosen) och som CMMG-metaboliten av aciklovir (ca 14 % av den uppmätta dosen). 8-OH-ACV-metaboliten finns endast i en liten mängd i urinen (< 2 % av den uppmätta dosen). Mindre än 1 % av den intagna valaciklovirdosen kan uppmätas i urinen i oförändrad form. Hos patienter med normal njurfunktion är elimineringens halveringstid av aciklovir i plasman ca 3 timmar både efter en engångsdos av valaciklovir och efter en upprepad dos.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av aciklovir är beroende av njurfunktionen och aciklovirexponeringen ökar enligt graden av nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion i slutstadiet är elimineringens halveringstid av aciklovir efter intaget av valaciklovir ca 14 timmar, när den är ca 3 timmar hos personer med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och i cerebrospinalvätska utvärderades vid steady-state hos 6 personer med normal njurfunktion (genomsnittlig glomerulär filtrationshastighet 111 ml/min, intervall 91–144 ml/min) som fick 2 000 mg var sjätte timme och hos tre personer med allvarligt försvagad njurfunktion (genomsnittlig

glomerulär filtrationshastighet 26 ml/min, intervall 17–31 ml/min) som fick 1 500 mg var tolfte timme. Både plasmans och cerebrospinalvätskans aciklovir-, CMMG- och 8-OH-ACV-koncentrationer var i genomsnitt 2-, 4-, och 5–6-faldiga hos en patient med allvarlig njurstörning än hos patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska utredningar visar att nedsatt leverfunktion fördröjer omvandlingen av valaciklovir till aciklovir, med det har ingen effekt på graden av omvandling. Detta har ingen effekt på halveringstiden av aciklovir.

Gravida

En studie som utredde farmakokinetiken av valaciklovir och aciklovir under slutskedet av graviditeten visade att graviditet inte har någon effekt på farmakokinetiken av valaciklovir (se avsnitt 4.6).

Övergång i bröstmjolk

Efter en oral valaciklovirdos på 500 mg var den högsta aciklovirhalten i bröstmjölken (C_{max}) 0,5–2,3-faldig jämfört med moderns serumkoncentration av aciklovir. Den genomsnittliga aciklovirhalten i bröstmjölken var 2,24 mikrog/ml (9,95 mikromol/l). Moderns valaciklovirdos på 500 mg två gånger per dygn skulle exponera ett barn som ammas för en dos som skulle motsvara ca 0,61 mg/kg/dygn oralt aciklovir. Halveringstiden av aciklovir i bröstmjolk är samma som i serum. Oförändrat valaciklovir har inte upptäckts i moderns serum, bröstmjolk eller i barnets urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser eller gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Oralt administrerat valaciklovir hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor.

Valaciklovir var inte teratogent hos råttor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutant administrerat valaciklovir orsakade inga teratogena effekter hos råttor eller kaniner med internationellt godkända forskningsmetoder. I ytterligare studier observerades avvikelser hos råttfoster och toxicitet hos honan med subkutana doser som gav upphov till en koncentration på 100 mikrog/ml i plasma (> 10-faldig jämfört med koncentrationen som en engångsdos av valaciklovir på 2 000 mg ger upphov till hos människor med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettens filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 400
Polysorbat 80
Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enskilt förpackad PVC-/Al-blistorförpackning: 8 x 1, 10 x 1 och PVC-/Al-blistorförpackning 42 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

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12585

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juni 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 10 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.11.2022