



18. september 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Valaciclovir "Mylan", filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
25208

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Valaciclovir "Mylan"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En filmovertrukket tablet indeholder valaciclovirhydrochlorid svarende til 500 mg valaciclovir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

500 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide til offwhite, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med "VC 500" på den ene side og "G" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Varicella zoster virus (VZV) infektioner – herpes zoster

Valaciclovir "Mylan" er indiceret til behandling af herpes zoster (helvedesild) og herpes zoster ophthalmicus hos immunkompetente voksne patienter (se pkt. 4.4).

Valaciclovir "Mylan" er indiceret til behandling af herpes zoster hos voksne patienter med mild eller moderat immunosuppression (se pkt. 4.4).

Herpes simplex virus (HSV) infektioner

Valaciclovir "Mylan" er indiceret ved:

- Behandling og suppression af HSV-infektioner i hud og slimhinder herunder
 - behandling af første episode af genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunokompromitterede voksne

- behandling af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne
 - suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne
- Behandling og suppression af recidiverende okulære HSV-infektioner hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne (se pkt. 4.4)

Der er ikke udført kliniske studier med patienter med HSV-infektioner, som er immunokompromitterede af andre årsager end HIV-infektion (se pkt. 5.1).

Cytomegalovirus (CMV) infektioner

Valaciclovir "Mylan" er indiceret til profylakse af CMV-infektion og sygdom efter organtransplantation hos voksne og unge (se pkt. 4.4).

4.2 Doser og indgivelsesmåde

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

Patienter bør rådes til at indlede behandlingen så hurtigt som muligt efter diagnosticering af herpes zoster. Der foreligger ingen data om behandling, der indledes mere end 72 timer efter udbrud af udslæt forårsaget af VZV.

Immunkompetente voksne

Dosis til immunkompetente patienter er 1000 mg 3 gange dagligt i 7 dage (samlet daglig dosis på 3000 mg). Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor).

Immunokompromitterede voksne

Dosis til immunokompromitterede patienter er 1000 mg 3 gange dagligt i minimum 7 dage (samlet daglig dosis på 3000 mg) og i 2 dage efter skorpedannelse på hudlæsionerne. Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor).

Hos immunokompromitterede patienter anbefales antiviral behandling til patienter inden for en uge efter blæredannelse eller inden der er dannet skorpe på hudlæsionerne.

Behandling og suppression af Herpes simplex virus (HSV) infektioner hos voksne og unge (fra 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (fra 12 år)

Dosis er 500 mg valaciclovir 2 gange dagligt (samlet daglig dosis på 1000 mg). Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor).

Ved recidiverende episoder bør behandlingen vare 3-5 dage. Ved første episoder, som kan være mere alvorlige, kan behandlingen udvides til 10 dage. Behandlingen bør indledes så hurtigt som muligt. Ved recidiverende tilfælde af herpes simplex bør behandlingen indledes i prodromalstadiet eller så snart de første tegn eller symptomer opstår. Valaciclovir kan forbygge dannelse af læsioner, hvis det tages ved de første tegn eller symptomer på recidiverende HSV.

Herpes labialis

Ved herpes labialis (forkølelsessår) er Valaciclovir "Mylan" 2000 mg 2 gange dagligt i 1 dag en effektiv behandling hos voksne og unge. Den anden dosis bør tages ca. 12 timer

(tidligst 6 timer) efter den første dosis. Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor). Ved anvendelse af dette dosisregime bør behandlingen ikke overskride 1 dag, da dette har vist sig ikke at have nogen yderligere klinisk fordel. Behandlingen bør indledes ved de første symptomer på et forkølelsessår (f.eks. snurrende fornemmelse i huden, kløe eller brænden).

Immunkompromitterede voksne

Ved behandling af HSV hos immunokompromitterede voksne er dosis 1000 mg 2 gange dagligt i mindst 5 dage efterfulgt af en vurdering af sværheden af patientens kliniske tilstand og immunologiske status. Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor). For at opnå den optimale kliniske fordel bør behandlingen indledes inden for 48 timer. Det tilrådes at overvåge udviklingen af hudlæsionerne tæt.

Suppression af recidiverende infektioner med herpes simplex-virus (HSV) hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunokompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Den sædvanlige dosis er 500 mg Valaciclovir "Mylan" én gang dagligt. Nogle patienter med meget hyppige episoder (≥ 10 /år uden behandling) kan opnå en yderligere fordel, hvis den daglige dosis på 500 mg deles i to (250 mg to gange dagligt). Denne dosis skal reduceres i henhold til patientens kreatininclearance (se nedenfor under Nedsat nyrefunktion). Der skal foretages en ny vurdering af behandlingen efter 6 til 12 måneders behandling.

Immunokompromitterede voksne

Den sædvanlige dosis er 500 mg Valaciclovir "Mylan" to gange dagligt. Denne dosis skal reduceres i henhold til patientens kreatininclearance (se nedenfor under Nedsat nyrefunktion). Der skal foretages en ny vurdering af behandlingen efter 6 til 12 måneders behandling.

Profylakse af infektioner og sygdom forårsaget af cytomegalovirus (CMV) hos voksne og unge (over 12 år)

Dosis af valaciclovir er 2000 mg 4 gange dagligt og behandlingen bør indledes så hurtigt som muligt efter organtransplantation. Denne dosis bør reduceres i henhold til kreatininclearance (se Nedsat nyrefunktion nedenfor).

Behandlingsvarigheden er normalt 90 dage, men længerevarende behandling kan være nødvendig hos patienter i højrisikogruppen.

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Virkningsen af valaciclovir hos børn under 12 år er ikke blevet evalueret.

Ældre

Muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre bør tages i betragtning, og dosis bør justeres i overensstemmelse hermed (se Nedsat nyrefunktion nedenfor). Der skal opretholdes tilstrækkelig hydrering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved administration af valaciclovir til patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal opretholdes tilstrækkelig hydrering. Dosis af valaciclovir bør reduceres til patienter med nedsat nyrefunktion som vist i Tabel 1 nedenfor.

Hos patienter i intermitterende hæmodialyse skal valaciclovir administreres efter dialysen. Kreatininclearance skal måles jævnligt, særligt i perioder hvor nyrefunktionen ændres hurtigt, f.eks. umiddelbart efter nyretransplantation eller -implantation. Dosis af valaciclovir skal justeres i overensstemmelse hermed.

Patienter med nedsat leverfunktion

Forsøg med en 1000 mg dosis til voksne patienter viser, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med mild eller moderat cirrose (bevaret syntesefunktion i leveren). Farmakokinetiske data hos patienter med fremskreden cirrose (svækket syntesefunktion i leveren og tegn på portosystemisk shunt) indikerer intet behov for dosisjustering. De kliniske erfaringer er dog begrænsede. I tilfælde af højere doser (4000 mg eller mere dagligt) se pkt. 4.4.

Tabel 1: Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

Terapeutiske indikationer	Kreatininclearance (ml/min)	Valaciclovir dosering^a
Varicella-Zoster Virus (VZV) infektioner		
<i>Behandling af herpes zoster (helvedesild)</i> Hos immunkompetente og immunokompromitterede voksne	> 50 30-49 10-29 10	1000 mg 3 gange dagligt 1000 mg 2 gange dagligt 1000 mg 1 gang dagligt 500 mg 1 gang dagligt
Herpes Simplex Virus (HSV) infektioner		
<i>Behandling af HSV-infektioner</i>		
- immunkompetente voksne og unge	≥30 <30	500 mg 2 gange dagligt 500 mg 1 gang dagligt
-immunokompromitterede voksne	≥30 <30	1000 mg 2 gange dagligt 1000 mg 1 gang dagligt
<i>Behandling af herpes labialis (forkølelssår) hos immunkompetente voksne og unge (alternativt 1 dags behandling)</i>	≥50 30-49 10-49 <10	2000 mg 2 gange på 1 dag 1000 mg 2 gange på 1 dag 500 mg 2 gange på 1 dag 500 mg enkelt dosis
<i>Suppression af HSV-infektioner</i>		
- immunokompetente voksne og unge	≥ 30 < 30	500 mg én gang dagligt ^b 250 mg én gang dagligt
- immunokompromitterede voksne	≥ 30 < 30	500 mg to gange dagligt 500 mg én gang dagligt
Cytomegalovirus (CMV) infektioner		
<i>CMV profylakse hos organtransplanterede unge og voksne patienter</i>	≥75 50 til <75 25 til <50 10 til <25 <10 eller i dialyse	2000 mg 4 gange dagligt 1500 mg 4 gange dagligt 1500 mg 3 gange dagligt 1500 mg 2 gange dagligt 1500 mg 1 gang dagligt

^a Til patienter i intermitterende hæmodialyse bør dosis gives efter dialysen på dialysedage.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller aciclovir eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hydreringsstatus

Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig væskeindtagelse hos patienter med risiko for dehydrering, især ældre.

Patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter

Aciclovir elimineres via renal clearance og derfor bør valaciclovir dosis nedsættes til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion og nedsat dosis bør derfor overvejes ved behandling af denne patientgruppe. Ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion har øget risiko for at udvikle neurologiske bivirkninger og skal derfor monitoreres tæt for tegn på sådanne bivirkninger. Rapporter viser, at disse bivirkninger generelt var reversible efter ophør med behandlingen (se pkt. 4.8).

Højere doser af valaciclovir ved nedsat leverfunktion og levertransplantation

Der foreligger ingen data om brugen af højere doser af valaciclovir (4000 mg eller mere dagligt) hos patienter med leversygdom. Der er ikke udført specifikke undersøgelser med valaciclovir i forbindelse med levertransplantation og der bør derfor udvises forsigtighed, når der administreres daglige doser på over 4000 mg til disse patienter.

Behandling af zoster

Den kliniske respons bør monitoreres tæt, især hos immunokompromitterede patienter. Intravenøs antiviral behandling bør overvejes, hvis patienten ikke reagerer tilstrækkeligt på oral behandling.

Patienter med kompliceret herpes zoster, dvs. patienter med visceral påvirkning, dissemineret zoster, motorisk neuropati, encefalitis og cerebrovaskulære komplikationer bør behandles med intravenøs antiviral terapi.

Desuden bør også immunokompromitterede patienter med okulær zoster eller patienter med risiko for dissemineret sygdom og visceral organpåvirkning behandles med intravenøs antiviral terapi.

Overførsel af genital herpes

Patienten bør tilrådes af undgå samleje, når symptomerne er til stede, også selvom behandlingen med et antiviralt lægemiddel er indledt. Under suppressiv behandling med antivirale lægemidler reduceres hyppigheden af virusudskillelsen signifikant. Risikoen for overførsel er dog stadig til stede. I tillæg til behandlingen med valaciclovir anbefales det derfor, at patienterne bruger passende beskyttelse ved samleje.

Okulære HSV-infektioner

Den kliniske respons bør monitoreres tæt hos disse patienter. Intravenøs antiviral behandling bør overvejes, hvis det er sandsynligt, at patienten ikke reagerer tilstrækkeligt på oral behandling.

CMV-infektioner

Data for virkningen af valaciclovir hos transplanterede patienter (~200) med høj risiko for CMV-sygdom (f.eks. donor CMV-positive/recipient CMV negativ eller brugen af antithymocytglobulin induktionsterapi) tyder på, at valaciclovir kun bør anvendes til disse patienter, hvis sikkerhedshensyn udelukker brugen af valganciclovir eller ganciclovir.

Høje doser af valaciclovir, som er nødvendige ved CMV-profylakse, kan medføre hyppigere bivirkninger, herunder CNS anormaliteter, end lave doser, som administreres ved andre indikationer (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres tæt for ændringer i nyrefunktionen og dosis justeres i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2).

Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

DRESS, der kan være livstruende eller letalt, er rapporteret i forbindelse med behandling med valaciclovir. Ved ordination skal patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på DRESS, skal valaciclovir straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (hvis relevant). Hvis patienten udvikler DRESS under behandlingen med valaciclovir, må behandling med valaciclovir ikke genstartes på noget tidspunkt hos denne patient.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal udvises forsigtighed, når valaciclovir kombineres med nefrotoksiske lægemidler, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Regelmæssig monitoring af nyrefunktionen er nødvendig. Dette gælder ved samtidig administration af aminoglykosider, organoplatinere, jodholdige kontrastvæsker, methotrexat, pentamidin, foscarnet, ciclosporin og tacrolimus.

Aciclovir elimineres primært uomdannet i urinen via aktiv renal tubulær sekretion. Efter administration af 1000 mg valaciclovir, reducerer cimetidin og probenecid den renale clearance af aciclovir og øger aciclovir AUC med henholdsvis ca. 25 % og 45 % ved at hæmme den aktive renale udskillelse af aciclovir. Cimetidin og probenecid, der tages sammen med valaciclovir, øger aciclovir AUC med ca. 65 %.

Lægemidler (herunder tenofovir), der administreres samtidigt og konkurrerer med eller hæmmer aktiv tubulær sekretion kan med denne mekanisme øge koncentrationerne af aciclovir. På samme måde kan administration af valaciclovir øge plasmakoncentrationen af det samtidigt administrerede stof.

Hos patienter, der eksponeres for høje doser af aciclovir fra valaciclovir (f.eks. ved doser til behandling af zoster eller CMV-profylakse), skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af disse lægemidler, der hæmmer den aktive tubulære sekretion.

Samtidig administration af aciclovir og den inaktive metabolit mycophenolatmofetil, et immunosuppressiva som anvendes i forbindelse med transplantation, medfører forhøjet plasma AUC for de to stoffer. Der er ikke observeret nogen ændringer i maksimale koncentrationer eller AUC ved samtidig administration af valaciclovir og mycophenolatmofetil til raske frivillige forsøgspersoner. Der er begrænset klinisk erfaring med brugen af denne kombination.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

I graviditetsregistre findes en begrænset mængde data for brugen af valaciclovir og en moderat mængde data for brugen af aciclovir under graviditet. Disse registre har dokumenteret resultaterne fra graviditeter hos kvinder, der har været eksponeret for valaciclovir eller oral eller intravenøst administreret aciclovir (valaciclovirs aktive metabolit); 111 og 1246 resultater (henholdsvis 29 og 756, der blev eksponeret i det første trimester af graviditeten). Erfaringer, der er opnået efter markedsføring, tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Dyreforsøg har ikke påvist reproduktionstoksicitet for valaciclovir (se pkt. 5.3).

Valaciclovir bør kun anvendes under graviditet, hvis de mulige fordele ved behandlingen opvejer de mulige risici.

Amning

Aciclovir, den primære metabolit af valaciclovir, udskilles i modermælken.

Ved terapeutiske doser af valaciclovir forventes der dog ingen påvirkning af ammede spædbørn/nyfødte, da den dosis, barnet indtager er mindre end 2% af den terapeutiske dosis af intravenøs administreret aciclovir ved behandling af neonatal herpes (se pkt. 5.2). Valaciclovir bør kun anvendes med forsigtighed i ammeperioden og kun hvis det er klinisk indiceret.

Fertilitet

Valaciclovir påvirkede ikke fertiliteten hos rotter ved oral administration. Ved høje parenterale doser af aciclovir er der observeret testikelatrofi og aspermatogenese i rotter og hunde. Der er ikke udført humane fertilitetsstudier med valaciclovir, men der er ikke rapporteret om ændringer i spermtal, motilitet eller morfologi for 20 patienter efter 6 måneders daglig behandling med 400-1000 mg aciclovir.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal tages højde for patientens kliniske status og valaciclovirs bivirkningsprofil, når patientens evne til at køre bil eller betjene maskiner skal vurderes. Derudover kan der ud fra det aktive stofs farmakologi ikke vurderes, om disse aktiviteter påvirkes negativt.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret hos mindst en indikation af patienter, der blev behandlet med valaciclovir i kliniske undersøgelser, var hovedpine og kvalme. Mere alvorlige bivirkninger såsom trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom, akut nyresvigt og neurologiske forstyrrelser beskrives mere detaljeret i andre dele af produktresumet.

Bivirkningerne er anført efter organsystemklasse og hyppighed.

Følgende hyppighedsangivelse er anvendt til klassificering af bivirkningerne:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Der er anvendt kliniske forsøgsdata til hyppighedsinddeling af bivirkningerne, hvis der i forsøgene blev påvist en forbindelse til valaciclovir.

Til de bivirkninger, der er identificeret efter markedsføring men ikke i de kliniske forsøg, er der anvendt det mest konservative punkttestimat ("rule of three") til inddeling af bivirkningerne efter hyppighed. For bivirkninger, der efter markedsføring er blevet forbundet med valaciclovir og også observeret i kliniske forsøg er undersøgelsesincidens

anvendt til hyppighedsinddeling af bivirkningerne. Undersøgelsens kliniske sikkerhedsdatabase er baseret på 5855 personer, der er blevet eksponeret for valaciclovir i kliniske forsøg, der dækkede flere indikationer (behandling af zoster, behandling af genital herpes og behandling af forkølelsessår).

Kliniske forsøgsdata

Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine.
Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Kvalme.

Post markedsføringsdata

Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig:	Leukopeni, trombocytopeni Leukopeni er hovedsageligt rapporteret hos immunokompromitterede patienter.
Immunsystemet	
Sjælden:	Anafylaksi.
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig:	Forvirring, hallucinationer, agitation.
Sjælden:	Psykotiske symptomer, delirium.
Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed.
Ikke almindelig:	Nedsat bevidsthedsniveau, tremor.
Sjælden:	Ataksi, dysartri, krampeanfald, encefalopati, koma. Neurologiske forstyrrelser (i nogle tilfælde alvorlige) kan være forbundet med encefalopati og omfatte forvirring, agitation, krampeanfald, hallucinationer eller koma. Disse hændelser er generelt reversible og forekommer sædvanligvis hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med andre disponerende faktorer (se pkt. 4.4). Organtransplanterede patienter, der får høje doser (8 g daglig) af valaciclovir til CMV-profylakse, får hyppigere neurologiske reaktioner sammenlignet med lavere doser ved andre indikationer.
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	Dyspnø.

Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Opkastning, diarre.
Ikke almindelig:	Abdominalt ubehag.
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Reversible stigninger i leverfunktionstest (f.eks. bilirubin, leverenzzymer).
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Udslæt herunder lysfølsomhed, pruritus.
Ikke almindelig:	Urticaria.
Sjælden:	Angioødem.
Ikke kendt	Lægemedelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Smerter i nyrerne, hæmaturi (ofte i forbindelse med andre nyrelidelser).
Sjælden:	Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt (især hos ældre patienter eller patienter med nedsat nyrefunktioner der får højere doser end anbefalet) Smerter i nyrerne kan være associeret med nyresvigt. Der er også rapporteret om intratubulær bundfældning af aciclovir krystaller i nyrerne. Det skal sikres, at der indtages tilstrækkelig væske under behandlingen (se pkt. 4.4).

Yderligere information om særlige patientgrupper

Der er i kliniske forsøg rapporteret om tilfælde af nyreinsufficiens, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi og trombocytopeni (undertiden kombineret) hos svært immunkompromitterede voksne patienter, især patienter med fremskreden HIV-sygdom, som fik høje doser (8000 mg daglig) valaciclovir i længere tid ad gangen. Disse fund er også set hos patienter, som har samme grundsygdomme eller tilsvarende lidelser, men som ikke fik behandling med valaciclovir.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er rapporteret om akut nyresvigt og neurologiske symptomer, herunder forvirring, hallucinationer, agitation, nedsat bevidsthedsniveau og koma hos patienter, der har fået en overdosis af valaciclovir. Der kan også forekomme kvalme og opkastning. Der bør udvises omhu for at undgå utilsigtet overdosering. Mange af de rapporterede tilfælde omhandler patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter, der har modtaget gentagne overdoser pga. af manglende dosisreduktion.

Behandling

Patienterne skal overvåges nøje for tegn på forgiftning. Hæmodialyse øger i væsentlig grad udskillelsen af aciclovir fra blodet og kan derfor overvejes i tilfælde af symptomatisk overdosis.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 05 AB 11. Nukleosider og nukleotider undtagen reverse transkriptase-hæmmere.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Det aktive antivirale stof valaciclovir er en L-valinester af aciclovir. Aciclovir er en purin-(guanin) nukleosidanalogue.

Valaciclovir metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valine, sandsynligvis ved hjælp af et enzym, der kaldes valaciclovirhydrolase.

Aciclovir er en specifik hæmmer af herpesvirus med *in vitro*-aktivitet mod herpes simplex-virus (HSV) type 1 og type 2, varicella zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) og human herpesvirus 6 (HHV-6). Aciclovir hæmmer herpesvirusets DNA-syntese efter fosforylering til den aktive trifosfatform.

Det første trin i fosforyleringen kræver aktivitet af et virusspecifikt enzym. I tilfælde af HSV, VZV og EBV er dette enzym viral thymidinkinase (TK), som kun er til stede i virusinficerede celler. Denne selektivitet opretholdes ved CMV, hvor fosforyleringen delvist medieres gennem fosfotransferase, som er genproduktet af UL97. Nødvendigheden af at aciclovir aktiveres af et virusspecifikt enzym forklarer i høj grad dets selektivitet.

Fosforyleringsprocessen afsluttes (konvertering fra mono- til trifosfat) via cellulære kinaser. Aciclovirtrifosfat hæmmer kompetitivt virusets DNA-polymerase, og inkorporering af denne nukleosidanalogue medfører obligat kædeterminering, hvilket stopper virusets DNA-syntese og således blokerer virusreplikationen.

Farmakodynamisk virkning

Resistens over for aciclovir skyldes oftest en virusfænotype, der mangler thymidinkinase og derfor er dårligere stillet i den naturlige værtsorganisme. Reduceret følsomhed over for

aciclovir er beskrevet som en konsekvens af minimale ændringer i enten virussets thymidinkinase eller dets DNA-polymerase. Disse varianter virulens ligner den, der ses hos vildtypevirus.

Overvågning af kliniske HSV og VZV isolater fra patienter, der får behandling eller profylakse med aciclovir, har afsløret, at virus med reduceret følsomhed over for aciclovir er yderst sjældne hos immunkompetente patienter og kun findes sjældent hos svært immunkompromitterede patienter, f.eks. organ- eller knoglemarvstransplanterede patienter, patienter i kemoterapi mod maligne sygdomme samt hos HIV-smittede personer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Varicella zoster virusinfektion

Valaciclovir fremskynder ophør af smerter: det forkorter varigheden af og antallet af patienter med zoster-associerede smerter, som omfatter akut og hos patienter over 50 år også post-herpetisk neuralgi. Valaciclovir nedsætter risikoen for okulære komplikationer ved herpes zoster ophthalmicus.

Intravenøs terapi anses generelt for at være standard i zoster behandling hos immunokompromitterede patienter. En begrænset mængde data tyder dog på, at der er en klinisk fordel ved valaciclovir i behandlingen af VZV-infektioner (herpes zoster) hos nogle immunokompromitterede patienter, herunder patienter med organcancer, HIV, autoimmun sygdom, lymfom, leukæmi og stamcelletransplanterede patienter.

Herpes Simplex Virus infektion

Ved behandling af okulær HSV-infektioner bør valaciclovir gives i henhold til de gældende retningslinjer for behandling.

Der blev foretaget undersøgelser af valaciclovir behandling af genital herpes hos patienter, som samtidig er inficeret med både HIV/HSV og har et median CD4 tal på > 100 celler/mm³. Valaciclovir 1000 mg 2 gange dagligt til behandling af reciderende tilfælde var sammenlignelig med oral aciclovir 200 mg 5 gange dagligt med hensyn til varigheden af episoder med herpes. Valaciclovir er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig immuninsufficiens.

Valaciclovir virkning ved behandling af andre HSV-infektioner er dokumenteret. Valaciclovir har vist effekt i behandling af herpes labialis (forkølelsessår), mucositis pga. kemoterapi eller strålebehandling, reaktivering af HSV i ansigtet og herpes gladiatorum. Baseret på historisk erfaring med aciclovir synes valaciclovir at være lige så effektivt som aciclovir til behandling af erythema multiforme, eczema herpeticum og herpetisk betændelse af negleroden.

Valaciclovir har vist sig at nedsætte risikoen for transmission af genital herpes hos immunkompetente voksne, når det kombineres med sikker prævention. Der er blevet udført en dobbeltblind placebo-kontrolleret undersøgelse med 1484 heteroseksuelle, immunkompetente voksne par, som var diskordante for HSV-2-infektioner. Resultaterne viste en signifikant reduktion af transmissionsrisikoen: 75 % (erhvervelse af symptomatisk HSV-2), 50 % (HSV-2-serokonversion) og 48 % (total erhvervelse af HSV-2) for valaciclovir sammenlignet med placebo. Af de personer, der deltog i et substudie i virusudskillelse, reducerede valaciclovir signifikant udskillelsen af virus med 73 %

sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om nedsættelse af overførsel).

Cytomegalovirus infektion (se pkt. 4.4)

CMV profylakse med valaciclovir hos organtransplanterede personer (nyrer, hjerte) nedsætter forekomsten af akut organafstødning, opportunistiske infektioner og andre herpesinfektioner (HSV, VZV). Der foreligger ingen direkte sammenlignelige studier for valganciclovir til at kunne definere den optimale terapeutiske behandling af organtransplanterede patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Valaciclovir er et prodrug af aciclovir. Aciclovirs biotilgængelighed fra valaciclovir er ca. 3,3-5,5 gange større end den historisk observerede biotilgængelighed for oral aciclovir. Efter oral administration absorberes valaciclovir godt og metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valin. Denne omdannelse er sandsynligvis medieret af et enzym, der er isoleret fra human lever og som kaldes valaciclovirhydrolase.

Biotilgængeligheden af aciclovir fra 1000 mg valaciclovir er 54 % og påvirkes ikke af fødeindtagelse. Valaciclovirs farmakokinetik er ikke dosisproportional.

Absorptions hastigheden og absorptionsgraden sænkes i takt med en øget dosis, hvilket medfører en stigning i C_{max} , der er mindre end den proportionale stigning, over det terapeutiske dosisområde samt nedsat biotilgængelighed ved doser på over 500 mg.

Estimer for aciclovirs farmakokinetiske parametre efter enkeltdoser på 250-2000 mg valaciclovir til raske personer med normal nyrefunktion er vist nedenfor.

Aciclovir PK Parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	Microgram/mL	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	timer (t)	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.mikrogram/mL	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maksimal plasmakoncentration; T_{max} = tid til maksimal plasmakoncentration; AUC = arealet under kurven. Værdier for C_{max} og AUC betegner gennemsnit ± standardafvigelse. Værdier for T_{max} betegner median og interval.

De maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet valaciclovir er kun 4 % af aciclovirs maksimale plasmakoncentrationer, forekommer ved median tid 30-100 minutter efter dosering og er på eller under grænsen for kvantificering 3 timer efter administration. Valaciclovirs og aciclovirs farmakokinetiske profiler er ens efter enkelt og gentagen dosering. Herpes zoster, herpes simplex og HIV-infektion ændrer ikke signifikant valaciclovirs og aciclovirs farmakokinetik efter oral administration af valaciclovir sammenlignet med raske voksne. Hos organtransplanterede patienter, der får valaciclovir 2000 mg 4 gange dagligt, er de maksimale plasmakoncentrationer for aciclovir lig med eller større end plasmakoncentrationerne hos raske frivillige, der får samme dosis. De estimerede daglige AUC er væsentlig større.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af valaciclovir er meget lav (15 %). CSF-penetration bestemt ud fra CSF/plasma AUC ratio er uafhængig af nyrefunktion og var ca. 25 % for aciclovir og 8-OH-ACV metabolitten og ca. 2,5 % for CMMG metabolitten.

Biotransformation

Efter oral administration omdannes valaciclovir til aciclovir og *L*-valin ved hjælp af firstpass intestinal og/eller hepatisk metabolisme. Aciclovir omdannes i ringe grad til metabolitterne 9-(carboxymethoxy)methylguanin (CMMG) ved alkohol- og aldehyddehydrogenase og til 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) ved aldehydoxidase. Ca. 88 % af den totale kombinerede plasmaeksponering skyldes aciclovir, 11 % skyldes CMMG og 1 % skyldes 8-OH-ACV. Hverken valaciclovir eller aciclovir bliver metaboliseret af cytochrom P450-enzymet.

Elimination

Valaciclovir elimineres via urinen hovedsageligt som aciclovir (mere end 80% af den genfundne dosis) og som aciclovirs metabolit CMMG (ca. 14 % af den genfundne dosis). Metabolitten 8-OH-ACV genfindes kun i små mængder i urinen (< 2 % af den genfundne dosis). Mindre end 1 % af den administrerede dosis af valaciclovir kan genfindes i urinen som uomdannet lægemiddel. Hos patienter med normal nyrefunktion er plasmahalveringstiden for aciclovir efter både enkeltdosis og gentagen administration af valaciclovir ca. 3 timer.

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af aciclovir er forbundet med nyrefunktionen og eksponering for aciclovir vil stige i takt med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nyresvigt i slutstadiet er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid af aciclovir efter administration af valaciclovir ca. 14 timer sammenlignet med 3 timer for normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Eksponering for aciclovir og dets metabolitter CMMG og 8-OH-ACV i plasma og i cerebrospinalvæske (CSF) er blevet undersøgt ved steady-state efter gentagen dosering af valaciclovir til 6 personer med normal nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance 111 ml/min, interval på 91-144 ml/min), der fik 2000 mg hver 6. time og 3 personer med alvorligt nedsat nyrefunktion (gennemsnitlig CLcr 26 ml/min, interval på 17-31 ml/min), der fik 1500 mg hver 12. time. I plasma så vel som i CSF var aciclovir-koncentrationerne, CMMG og 8-OH-ACV i gennemsnit henholdsvis 2, 4 og 5-6 gange højere ved alvorligt nedsat nyrefunktion sammenlignet med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data indikerer, at nedsat leverfunktion nedsætter omdannelseshastigheden af valaciclovir til aciclovir, men ikke omfanget af omdannelsen. Halveringstiden for aciclovir påvirkes ikke.

Gravide kvinder

En undersøgelse af valaciclovirs og aciclovirs farmakokinetik i den sidste del af graviditeten indikerer, at graviditet ikke påvirker valaciclovirs farmakokinetik.

Overførsel til modermælk

Efter oral administration af 500 mg valaciclovir var den maksimale plasmakoncentration af aciclovir (C_{max}) i modermælk mellem 0,5 til 2,3 gange højere end den tilsvarende materielle plasmakoncentration for aciclovir. Median aciclovir koncentration i modermælk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l).

Ved en maternel valaciclovirdosis på 500 mg 2 gange dagligt vil mængden af stof udsætte et spædbarn, der ammes, for en daglig dosis af aciclovir på ca. 0,61 mg/kg/dag.

Eliminationshalveringstiden af aciclovir i modermælk svarede til den i serum. Uomdannet valaciclovir blev ikke påvist i maternel serum, modermælk eller spædbarnets urin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Oral administreret valaciclovir påvirkede ikke fertiliteten hos han- og hunrotter.

Valaciclovir er ikke fundet at være teratogent i rotter og kaniner. Valaciclovir metaboliseres næsten fuldstændigt til aciclovir. Subkutan administration af aciclovir i internationalt accepterede tests viste ingen teratogen effekt i rotter eller kaniner. I yderligere undersøgelser med rotter blev der observeret føtal anormalitet og maternel toksicitet ved subkutane doser, der medførte plasmakoncentrationer for aciclovir på 100 mikrogram/ml (> 10 gange højere end 2000 mg enkeltdosis valaciclovir hos mennesker med normal nyrefunktion).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

Hypromellose (E464)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC-PVdC/Alu-folie blisterpakning med 10, 21, 24, 30, 42, 60, 90, 100, 112.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Mylan AB
Postboks 23033
104 35 Stockholm
Sverige
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
41311
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
9. oktober 2008
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
18. september 2020