

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valaciclovir Sandoz 250 mg filmdrasjerte tabletter
Valaciclovir Sandoz 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Valaciclovir Sandoz 250 mg:
Hver tablett inneholder 278,1375 mg valaciklovirhydroklorid tilsvarende 250 mg valaciklovir.

Valaciclovir Sandoz 500 mg:
Hver tablett inneholder 556,275 mg valaciklovirhydroklorid tilsvarende 500 mg valaciklovir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

250 mg:

Hvite til offwhite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, ikke merket.

500 mg:

Hvite til offwhite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som er merket med "500" på den ene siden og ikke merket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner med varicella zoster-virus (VZV) – herpes zoster

Valaciclovir Sandoz er indisert for behandling av herpes zoster (helvetesild) og oftalmisk zoster hos immunkompetente voksne (se pkt. 4.4).

Valaciclovir Sandoz er indisert for behandling av herpes zoster hos voksne pasienter med lett til moderat immunsuppresjon (se pkt. 4.4.)

Infeksjoner med herpes simplex-virus

Valaciclovir Sandoz er indisert

- for behandling og suppresjon av HSV-infeksjoner i hud og slimhinner inkludert

- behandling av første episode genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromiterte voksne
- behandling av tilbakefall av genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromiterte voksne
- suppresjon av tilbakevendende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromiterte voksne
- behandling og suppresjon av tilbakevendende øyeinfeksjoner med HSV hos immunkompetente voksne og ungdommer, og hos immunsupprimerte voksne (se pkt. 4.4).

Kliniske studier er ikke utført med HSV-infiserte pasienter som er immunkompromiterte av andre årsaker enn HIV-infeksjon (se pkt. 5.1).

Infeksjoner med cytomegalovirus (CMV)

Valaciclovir Sandoz er indisert for forebygging av infeksjoner og sykdom forårsaket av CMV etter transplantasjon av organ hos voksne og unge (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Infeksjoner med varicella zoster-virus (VZV) – herpes zoster og oftalmisk zoster

Pasientene bør rådes til å starte behandlingen så snart som mulig etter diagnostisering av herpes zoster. Det finnes ikke data om behandling innledet mer enn 72 timer etter innsettende zoster-utslett.

Immunkompetente voksne

Dosen for immunkompetente pasienter er 1000 mg 3 ganger daglig i 7 dager (totalt 3000 mg daglig). Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se ”Redusert nyrefunksjon” nedenfor).

Immunkompromiterte voksne

Dosen for immunkompromiterte pasienter er 1000 mg 3 ganger daglig i minst 7 dager (totalt 3000 mg daglig) og i ytterligere 2 dager etter skorpedannelse på lesjoner. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se ”Redusert nyrefunksjon” nedenfor).

Hos immunkompromiterte pasienter foreslås oppstart av antiviral behandling innen 1 uke før vesikkeldannelse eller på et hvilket som helst tidspunkt før lesjonene er fullstendig skorpedekkede.

Behandling av infeksjoner med herpes simplex-virus (HSV) hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Dosen er 500 mg Valaciclovir Sandoz 2 ganger daglig (totalt 1000 mg daglig). Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se ”Redusert nyrefunksjon” nedenfor).

For tilbakevendende episoder bør behandlingen vare i 3-5 dager. For første episode, som kan være alvorligere enn de påfølgende, kan det hende at behandlingen må forlenges til 10 dager.

Administreringen bør starte så raskt som mulig. For tilbakevendende episoder av herpes simplex bør administreringen ideelt sett starte i den prodromale fasen eller umiddelbart etter opptreden av

tegn eller symptomer. Valaciclovir Sandoz kan forebygge utvikling av lesjoner når det tas ved de første tegn eller symptomer på tilbakevendende HSV-infeksjon.

Herpes labialis

2000 mg valaciclovir 2 ganger daglig er effektiv behandling mot herpes labialis (forkjølelsessår) hos voksne og unge. Den andre dosen bør tas omtrent 12 timer (ikke tidligere enn 6 timer) etter den første dosen. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se "Redusert nyrefunksjon" nedenfor). Ved dette doseringsregimet bør behandlingen ikke vare lengre enn 1 dag, siden det er vist at lengre behandling ikke gir ytterligere klinisk fordel. Behandlingen bør innledes ved de første symptomer på forkjølelsessår (f.eks. prikking, kløe eller brenning).

Immunkompromiterte voksne

For behandling av HSV hos immunkompromiterte voksne er doseringen 1000 mg 2 ganger daglig i minst 5 dager, etterfulgt av vurdering av alvorlighetsgraden av den kliniske tilstand og pasientens immunologiske status. For første episode, som kan være alvorligere enn de påfølgende, kan det hende at behandlingen må forlenges til 10 dager. Administrering bør starte så raskt som mulig. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se "Redusert nyrefunksjon" nedenfor). For maksimal klinisk nytte bør behandlingen starte innen 48 timer. Nøye overvåking av lesjonenes utvikling tilrådes.

Suppresjon av tilbakefall av infeksjoner med herpes simplex (HSV) hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Dosen er 500 mg Valaciclovir Sandoz 1 gang daglig. Noen pasienter med svært hyppige tilbakefall (≥ 10 /år dersom de ikke behandles), kan ha ytterligere fordel av at den daglige dosen på 500 mg deles i 2 daglige doser på 250 mg. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se "Redusert nyrefunksjon" nedenfor). Behandlingen bør revurderes etter 6 til 12 måneders terapi.

Immunkompromiterte voksne

Dosen er 500 mg Valaciclovir Sandoz 2 ganger daglig. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se "Redusert nyrefunksjon" nedenfor). Behandlingen bør revurderes etter 6 til 12 måneders terapi.

Profylakse av infeksjon og sykdom forårsaket av cytomegalovirus (CMV) hos voksne og unge (≥ 12 år)

Dosen av Valaciclovir Sandoz er 2000 mg 4 ganger daglig, og behandlingen skal innledes så raskt som mulig etter transplantasjon. Denne dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se "Redusert nyrefunksjon" nedenfor).

Behandlingsvarigheten er vanligvis 90 dager, men må kanskje forlenges hos høyrisiko- pasienter.

Spesielle pasientgrupper

Barn

Effekten av Valaciclovir Sandoz hos barn under 12 år er ikke undersøkt.

Eldre

Muligheten for nedsatt nyrefunksjon hos eldre må tas i betraktning, og dosen bør justeres i henhold til dette (se ”Nedsatt nyrefunksjon” nedenfor). Tilstrekkelig hydrering bør opprettholdes.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet når Valaciclovir Sandoz administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilstrekkelig hydrering bør opprettholdes.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør dosen av Valaciclovir Sandoz reduseres som vist i Tabell 1 nedenfor.

Hos pasienter på intermitterende hemodialyse, bør dosen med Valaciclovir Sandoz administreres etter at hemodialyse er utført. Kreatininclearance bør overvåkes hyppig, spesielt i perioder nyrefunksjonen endres raskt, f.eks. umiddelbart etter nyretransplantasjon eller nyregraft. Dosen av Valaciclovir Sandoz bør justeres i henhold til dette.

Nedsatt leverfunksjon

Studier med voksne pasienter som fikk en dose på 1000 mg valaciklovir, viser at dosemodifisering ikke er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat cirrhose (leversyntesefunksjon er opprettholdt). Farmakokinetikkdata for voksne pasienter med fremskreden cirrhose (nedsatt leversyntesefunksjon og tegn på portal-systemisk shunting), indikerer ikke behov for dosejustering. Den kliniske erfaringen er imidlertid begrenset. For høyere doser (4000 mg eller mer daglig), se pkt. 4.4.

Tabell 1: DOSEJUSTERING VED NEDSATT NYREFUNKSJON

Terapeutisk indikasjon	Kreatininclearance (ml/min)	Valaciklovir-dose ^a
Infeksjoner med varicella zoster-virus (VZV)		
<i>Behandling av herpes zoster (helvetesild) hos immunkompetente og immunkompromiterte voksne</i>	≥ 50 30 til 49 10 til 29 < 10	1000 mg 3 ganger daglig 1000 mg 2 ganger daglig 1000 mg 1 gang daglig 500 mg 1 gang daglig
Infeksjoner med herpes simplex-virus (HSV)		
<i>Behandling av HSV-infeksjoner</i>		
- immunkompetente voksne og unge	≥ 30 < 30	500 mg 2 ganger daglig 500 mg 1 gang daglig
- immunkompromiterte voksne	≥ 30 < 30	1000 mg 2 ganger daglig 1000 mg 1 gang daglig
<i>Behandling av herpes labialis (forkjølelsessår) hos immunkompetente voksne og unge (alternativt 1-dags-regime)</i>	≥ 50 30 til 49 10 til 29 < 10	2000 mg 2 ganger i 1 dag 1000 mg 2 ganger i 1 dag 500 mg 2 ganger i 1 dag 500 mg enkeltdose
<i>Suppresjon av HSV-infeksjoner</i>		

- immunkompetente voksne og unge	≥ 30 < 30	500 mg 1 gang daglig ^b 250 mg 1 gang daglig
- immunkompromiterte voksne	≥ 30 < 30	500 mg 2 ganger daglig 500 mg 1 gang daglig
Infeksjoner med cytomegalovirus (CMV)		
<i>CMV-profylakse hos voksne og unge ved transplantasjon av organ</i>	≥ 75 50 til < 75 25 til < 50 10 til < 25 < 10 eller på dialyse	2000 mg 4 ganger daglig 1500 mg 4 ganger daglig 1500 mg 3 ganger daglig 1500 mg 2 ganger daglig 1500 mg 1 gang daglig

^a For pasienter på intermitterende hemodialyse, bør dosen gis etter dialyse på dager dette utføres.

^b For HSV-suppresjon hos immunkompetente pasienter som tidligere har hatt ≥10 tilbakefall/år, kan bedre resultater oppnås med 250 mg 2 ganger daglig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor valaciklovir eller aciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vanninntaksstatus: Sørg for tilstrekkelig væskeinntak hos pasienter med risiko for dehydrering, spesielt eldre personer.

Bruk ved nedsatt nyrefunksjon og av eldre personer

Aciklovir elimineres via nyrene, og dosen av valaciklovir må derfor reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Eldre pasienter kan ha redusert nyrefunksjon, og behovet for dosereduksjon må derfor vurderes for denne pasientgruppen. Både eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, har økt risiko for nevrologiske bivirkninger og bør overvåkes nøye for tegn på slike bivirkninger. I de rapporterte tilfellene har disse reaksjonene vanligvis vært reversible ved avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Bruk av høyere doser valaciklovir ved nedsatt leverfunksjon og levertransplantasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruken av høye doser (4000 mg eller mer daglig) hos pasienter med leversykdom. Spesifikke studier av valaciklovir ved levertransplantasjon er ikke utført, og forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av høyere dagsdoser enn 400 mg til disse pasientene.

Bruk ved zoster-behandling

Klinisk respons bør overvåkes nøye, spesielt hos immunkompromiterte pasienter. Intravenøs antiviral behandling bør vurderes dersom responsen på oral behandling anses som utilstrekkelig.

Pasienter med komplisert herpes zoster, dvs. pasienter med visceral påvirkning, disseminert zoster, motoriske nevropatier, encefalitt og cerebrovaskulære komplikasjoner, bør behandles med intravenøs antiviral terapi.

Videre bør immunkompromiterte pasienter med oftalmisk zoster eller pasienter med høy risiko for disseminert sykdom og påvirkning av viscerale organer, behandles med intravenøs antiviral terapi.

Overføring av genital herpes

Pasienter bør rådes til å unngå samleie når symptomer foreligger, selv om antiviral behandling er innledet. Under suppressjonsbehandling med antivirale midler er frekvensen av virusspredning betydelig redusert. Det er imidlertid fremdeles smitterisiko. Det anbefales derfor at pasientene, i tillegg til behandling med valaciklovir, tar forholdsregler for sikker sex.

Bruk ved øyeinfeksjoner med HSV

Klinisk respons bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Intravenøs antiviral behandling bør vurderes dersom det er usannsynlig at responsen på oral behandling er tilstrekkelig.

Bruk ved CMV-infeksjoner

Data på effekten av valaciklovir hos transplantasjonspasienter (~200) med høy risiko for CMV-sykdom (f.eks. CMV-positiv donor/ CMV-negativ mottaker eller bruk av anti-tymocyt-globulin induksjonsbehandling) indikerer at valaciklovir bør brukes hos disse pasientene bare når sikkerhetshensyn utelukker bruk av valganciklovir eller ganciklovir.

Den høye dosen valaciklovir som er nødvendig for CMV-profylakse, kan resultere i hyppigere bivirkninger, inkludert CNS-abnormaliteter, enn det som er observert ved lavere doser administrert for andre indikasjoner (se pkt. 4.8). Pasientene bør overvåkes nøye med hensyn til endret nyrefunksjon, og dosene bør justeres i henhold til dette (se pkt. 4.2).

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS):

Det har vært rapportert DRESS, som kan være livstruende eller fatal, i forbindelse med behandling med valaciklovir. På tidspunktet for forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer og skal følges nøye med tanke på hudreaksjoner. Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på DRESS, skal valaciklovir seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov). Dersom pasienten har utviklet DRESS i forbindelse med bruk av valaciklovir, må behandling med valaciklovir aldri noensinne gjenoptas hos denne pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonen av valaciklovir med nefrotoksiske legemidler bør brukes med forsiktighet, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og krever regelmessig overvåkning av nyrefunksjonen. Dette gjelder også samtidig administrering med aminoglykosider, organiske platinaforbindelser, joderte kontrastmidler, metotreksat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin, og takrolimus.

Aciklovir elimineres primært uendret i urinen via aktiv renal tubulær utskillelse. Etter administrering av 1000 mg valaciklovir medfører cimetidin og probenecid redusert renal clearance av aciklovir og øker AUC for aciklovir med henholdsvis ca. 25 % og 45 %, ved hemming av den aktive renale utskillelsen av aciklovir. Cimetidin og probenecid tatt sammen med valaciklovir, økte AUC for aciklovir med omtrent 65 %. Andre legemidler (inkludert f.eks. tenofovir) som konkurrerer med eller inhiberer aktiv tubulær utskillelse og som administreres samtidig, kan øke aciklovirkonsentrasjonen via denne mekanismen. På samme måte kan valacikloviradministrering øke plasmakonsentrasjonen av den samtidig administrerte substansen.

Hos pasienter som eksponeres for høyere konsentrasjoner av aciklovir fra valaciklovir (f.eks. i doser for zosterbehandling eller CMV-profylakse), er forsiktighet påkrevet ved samtidig administrering av legemidler som hemmer aktiv renal tubulær utskillelse.

Økt AUC for aciklovir og den inaktive metabolitten av mykofenolatmofetil, et immunsupprimerende middel som brukes hos transplantasjonspasienter, er vist når legemidlene administreres samtidig. Ingen endringer i maksimalkonsentrasjoner eller AUC er observert ved samtidig administrering av valaciklovir og mykofenolatmofetil til friske frivillige. Det er begrenset klinisk erfaring med bruk av denne kombinasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En begrenset mengde data på bruk av valaciklovir og en moderat mengde data på bruk av aciklovir hos gravide kvinner er tilgjengelig fra svangerskapsregistre (som har dokumentert svangerskapsutfall hos kvinner eksponert for valaciklovir eller oral eller intravenøs aciklovir (den aktive metabolitten av valaciklovir); 111 og 1246 utfall (henholdsvis 29 og 756 eksponert under første trimester av svangerskapet) og erfaring etter markedsføring indikerer ingen medfødte misdannelser eller føto/neonatal toksisitet. Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksisitet av valaciklovir (se pkt. 5.3). Valaciklovir bør brukes under graviditet kun når de potensielle fordeler av behandlingen oppveier den potensielle risiko.

Amming

Aciklovir, hovedmetabolitten av valaciklovir, skilles ut i brystmelk. Ved terapeutiske doser er imidlertid ingen effekt av valaciklovir forventet hos nyfødte/spedbarn som ammes, siden dosen som inntas av barnet er under 2 % av den terapeutiske dosen av intravenøs aciklovir for behandling av neonatal herpes (se pkt. 5.2). Valaciklovir bør brukes med forsiktighet under amming og bare hvis det er klinisk indisert.

Fertilitet

Oralt administrert valaciklovir påvirket ikke fertiliteten til rotter. I høye parenterale doser av aciklovir er testikkelatrofi og spermatogenese observert hos rotter og hunder. Ingen humane fertilitetsstudier er utført på valaciklovir, men ingen endring av sædcellers antall, motilitet eller morfologi ble rapportert for 20 pasienter etter 6 måneders daglig behandling med 400 til 1000 mg aciklovir.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekten på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Valaciclovir Sandoz bør tas i betraktning når pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner vurderes. En negativ effekt på slike aktiviteter kan ikke forutsies på bakgrunn av virkestoffets farmakologi.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene for minst én indikasjon, rapportert av pasienter behandlet med valaciklovir i kliniske forsøk, var hodepine og kvalme. Alvorligere bivirkninger, som trombotisk

trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom, akutt nyresvikt og neurologiske lidelser, omtales nærmere i andre avsnitt.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

De følgende frekvenskategorier brukes for å klassifisere bivirkninger:

Svært vanlige	$\geq 1/10$,
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$,
Mindre vanlige	$\geq 1/1\ 000$ til $\leq 1/100$,
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1\ 000$,
Svært sjeldne	$\leq 1/10\ 000$

Dersom det i kliniske forsøk var evidens for en forbindelse med valaciklovir, er data fra forsøkene brukt for å bestemme frekvenskategorier for bivirkninger.

For bivirkninger identifisert etter markedsføring, men ikke observert i kliniske forsøk, er den mest konservative verdi for punkttestimatet ("rule of three") brukt for å bestemme bivirkningens frekvenskategori. For bivirkninger ansett som relatert til valaciklovir etter markedsføring, og observert i kliniske forsøk, er studieinsidens brukt for å bestemme bivirkningens frekvenskategori. Det kliniske forsøket sikkerhetsdatabase er basert på 5855 pasienter eksponert for valaciklovir i kliniske forsøk som dekker flere indikasjoner (behandling av herpes zoster, behandling/suppresjon av genital herpes og behandling av forkjølelsessår).

Data fra kliniske forsøk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Data etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni er hovedsakelig rapportert hos immunkompromiterte pasienter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaksi

Psykiatriske lidelser og neurologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Konfusjon, hallusinasjoner, nedsatt bevissthet, tremor, agitasjon

Sjeldne: Ataksi, dysartri, konvulsjoner, encefalopati, koma, psykotiske symptomer, delirium.

Nevrologiske sykdommer, noen ganger alvorlige, kan relateres til encefalopati og omfatter konfusjon, agitasjon, konvulsjoner, hallusinasjoner, koma. Disse bivirkningene er vanligvis

reversible og sees vanligvis hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller med andre predisponerende faktorer (se pkt. 4.4). Hos pasienter som hadde fått transplantert organ og som fikk høye doser valaciklovir (8000 mg daglig) som CMV-profylakse, opptrådte nevrologiske reaksjoner oftere enn ved lavere doser brukt ved andre indikasjoner.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Oppkast, diaré.

Mindre vanlige: Abdominalt ubehag

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Reversible økninger ved leverfunksjonstester (f.eks. bilirubin, leverenzymmer)

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, inkludert fotosensitivitet, pruritt

Mindre vanlige: Urticaria

Sjeldne: Angioødem

Ikke kjent: Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se avsnitt 4.4)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nyresmerte, hematuri (ofte relatert til andre nyreproblemer)

Sjeldne: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt (spesielt hos eldre pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som får mer enn anbefalt dose)

Ikke kjent: Tubulointerstitiell nefritt

Nyresmerte kan være relatert til nyresvikt.

Intratubulær utfelling av aciklovirkrystaller i nyrene er også rapportert. Adekvat væskeinntak må sikres under behandling (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om spesielle pasientgrupper

Det er rapportert om nyreinsuffisiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og trombocytopeni (noen ganger i kombinasjon) hos kraftig immunkompromiterte voksne pasienter, spesielt med fremskreden HIV-sykdom, som fikk høye doser valaciklovir (8000 mg daglig) i lengre perioder under kliniske forsøk. Disse funnene er også observert hos pasienter som ikke ble behandlet med valaciklovir, men som hadde samme underliggende tilstand eller ledsagende tilstander.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Akutt nyresvikt og neurologiske symptomer, inkludert konfusjon, hallusinasjoner agitasjon, nedsatt bevissthet og koma, er rapportert hos pasienter som inntok overdose av valaciklovir. Kvalme og oppkast kan også oppstå. Det må tas forholdsregler for å hindre uaktsom overdose. Mange av de rapporterte tilfellene angår eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som har tatt gjentatte overdoser, forårsaket av at hensiktsmessig dosereduksjon ikke er foretatt.

Behandling

Pasienter må observeres nøye for tegn på toksisitet. Hemodialyse fører til at aciklovir fjernes mye raskere fra blodet, og kan derfor vurderes som et behandlingsalternativ i tilfeller med symptomatisk overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Antivirale midler til systemisk bruk.

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosider og nukleotider ekskludert revers transkriptasehemmere
ATC-kode: J05A B11

Virkningsmekanisme

Valaciklovir er et antiviralt middel som er L-valin-esteren av aciklovir. Aciklovir er en purin-nukleosid-analog (guanin).

Valaciklovir blir raskt og nesten fullstendig omdannet til aciklovir og valin hos mennesker, sannsynligvis av enzymet som kalles valaciklovir-hydrolase.

Aciklovir er en spesifikk hemmer av herpesvirus og har *in vitro*-aktivitet mot herpes simplex-virus (HSV) type 1 og type 2, varicella zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV), og humant herpesvirus 6 (HHV-6). Aciklovir hemmer herpesvirusets DNA-syntese straks det er forsyrlert til den aktive formen trifosfat.

Et virusspesifikt enzym er nødvendig for første trinn av fosforyleringen. For HSV, VZV og EBV er dette enzymet viral tymidinkinase (TK), som bare finnes i virusinfiserte celler. For CMV oppnås selektivitet ved fosforylering som, i hvert fall delvis, medieres av fosfotransferase, som er genproduktet av UL97. Dette kravet til aktivering av aciklovir via et virusspesifikt enzym, forklarer i store trekk dets selektivitet.

Fosforyleringsprosessen fullføres (omdanning fra mono- til trifosfat) av cellulære kinaser. Aciklovir-trifosfat hemmer kompetitivt virusets DNA-polymerase, og inkorporering av denne nukleosidanalogen resulterer i obligat kjedeterminering, stanser virusets DNA-syntese og blokkerer derved virusreplikasjon.

Farmakodynamiske effekter

Resistens overfor aciklovir skyldes vanligvis en virusfenotype som mangler tymidinkinase og derfor er dårligere stilt i den naturlige vertsorganisme. Redusert sensitivitet overfor aciklovir er

beskrevet som et resultat av minimale endringer i enten virusets tymidinkinase eller DNA-polymerase. Virulensen til disse variantene likner den som sees hos villtypevirus.

Kontroll av kliniske HSV- og VZV-isolater fra pasienter under terapeutisk eller profylaktisk aciklovirbehandling, har vist at virus med redusert sensitivitet overfor aciklovir, er ekstremt sjeldent hos den immunkompetente verten og finnes sjeldent hos kraftig immunkompromiterte pasienter, f.eks. pasienter som har fått transplantert organ eller benmarg og som behandles med kjemoterapi mot malign sykdom, og personer som er infisert med humant immunsviktvirus (HIV).

Kliniske studier

Infeksjon med varicella zoster-virus

Valaciclovir Sandoz fremskynder smertelindring: det reduserer varigheten av smerte og andelen av pasienter med zoster-relatert smerte, inkludert akutt, og hos pasienter over 50 år, også post-herpetisk nevralgi. Valaciclovir Sandoz reduserer risikoen for øyekomplikasjoner ved oftalmisk zoster.

Intravenøs behandling anses generelt som standardbehandling ved zoster hos immunkompromiterte pasienter; begrensede data indikerer imidlertid en klinisk fordel av valaciclovir ved behandling av VZV-infeksjon (herpes zoster) hos visse immunkompromiterte pasienter, inkludert pasienter med kreft i solid organ, HIV, autoimmunsykdommer, lymfom, leukemi og stamcelletransplantater.

Infeksjon med herpes simplex-virus

Valaciclovir mot øyeinfeksjoner med HSV bør gis i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling.

Studier av valaciclovir-behandling og -suppresjon av genital herpes ble utført med pasienter infisert med både HIV og HSV, med median for CD4-tall > 100 celler/mm³. Valaciclovir 500 mg 2 ganger daglig var bedre enn 1000 mg 1 gang daglig for suppresjon av symptomatisk tilbakefall. Valaciclovir 1000 mg 2 ganger daglig for behandling av tilbakefall var sammenlignbart med oral aciklovir 200 mg 5 ganger daglig med hensyn til varigheten av episoden. Valaciclovir er ikke studert hos pasienter med alvorlig immunsvikt.

Effekten av valaciclovir ved behandling av andre HSV-infeksjoner i huden er dokumentert. Valaciclovir er vist å ha effekt ved behandling av herpes labialis (forkjølelsessår), mukositt forårsaket av kjemoterapi eller radioterapi, HSV-reakivering med oppblussing i ansiktet, og herpes gladiatorum. På bakgrunn av tidligere erfaring med aciklovir, synes valaciclovir å være like effektiv som aciklovir for behandling av erythema multiforme, eczema herpeticum og herpes på fingre ("herpetic whitlow").

Det er påvist at valaciclovir reduserer risikoen for overføring av genital herpes hos immunkompetente voksne når det brukes som suppresjonsbehandling og kombinert med forholdsregler for sikker sex. En dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført med 1 484 heteroseksuelle, immunkompetente voksne par som var diskordante for HSV-2-infeksjon. Resultatene viste signifikant reduksjon av risikoen for overføring: 75 % (symptomatisk HSV-2-erhvervelse), 50 % (HSV-2-serokonversjon), og 48 % (total HSV-2-erhvervelse) med valaciclovir sammenlignet med placebo. Blant pasientene som deltok i en understudie av virusspredning, ga

valaciklovir signifikant redusert spredning med 73 % sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om reduksjon av overføring).

Cytomegalovirus-infeksjon (se pkt. 4.4)

CMV-profylakse med valaciklovir hos pasienter som har fått transplantert organ (nyre, hjerte), reduserer forekomsten av akutt transplantatavstøtning, opportunistiske infeksjoner og andre herpesvirus-infeksjoner (HSV, VZV). Det finnes ingen direkte komparativ studie med valganciklovir for å definere den optimale terapeutiske behandling av pasienter som har fått transplantert organ.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Valaciklovir er et prodrug av aciklovir. Biotilgjengeligheten av aciklovir fra valaciklovir er omtrent 3,3 til 5,5 ganger høyere enn det som tidligere er observert for oral aciklovir. Etter oral administrering blir valaciklovir godt absorbert og blir raskt og nesten fullstendig omdannet til aciklovir og valin. Denne omdanningen er sannsynligvis mediert av et enzym som kan isoleres fra human lever og som kalles valaciklovir-hydrolase. Biotilgjengeligheten av aciklovir fra 1000 mg valaciklovir er 54 %, og dette reduseres ikke av matinntak. Valaciklovirs farmakokinetikk er ikke dose-proporsjonal. Absorpsjonshastighet og -grad synker med synkende dose, hvilket resulterer i mindre enn proporsjonal økning av C_{\max} over det terapeutiske doseområdet og redusert biotilgjengelighet ved doser over 500 mg. Estimerer av aciklovirs farmakokinetiske (PK) parameter etter enkeltdoser på 250 til 2000 mg valaciklovir til friske personer med normal nyrefunksjon, er vist nedenfor.

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

C_{\max} = maksimalkonsentrasjon; T_{\max} = tid til maksimalkonsentrasjon; AUC = areal under konsentrasjon/tid-kurven. Verdiene for C_{\max} og AUC viser gjennomsnitt ± standardavvik. Verdiene for T_{\max} viser median og område.

Maksimale plasmakonsentrasjoner av uendret valaciklovir er bare omtrent 4 % av aciklovirs maksimalnivå, opptrer ved en median tid på 30 til 100 min etter dosering, og ligger på eller under grensen for kvantifisering 3 timer etter dosering. Valaciklovirs og aciklovirs farmakokinetiske profiler ligner hverandre etter enkeltdosering og gjentatt dosering. Infeksjon med herpes zoster, herpes simplex og HIV medfører ikke signifikant endring av farmakokinetikken til valaciklovir og aciklovir etter oral administrering av valaciklovir, sammenlignet med friske voksne. Hos transplantasjonspasienter som får valaciklovir 2000 mg 4 ganger daglig, er aciklovirs maksimalkonsentrasjoner tilsvarende som eller høyere enn hos friske frivillige som får samme dose. De estimerte daglige AUC-verdier er vesentlig høyere.

Distribusjon

Valaciklovirs bindingsgrad til plasmaproteiner er svært lav (15 %). Overgang til cerebrospinalvæsken (CSV), bestemt som forholdet CSV/plasma AUC, er uavhengig av

nyrefunksjonen og var omtrent 25 % for aciklovir og metabolitten 8-OH-ACV, og omtrent 2,5 % for metabolitten CMMG.

Biotransformasjon

Etter oral administrering blir valaciklovir omdannet til aciklovir og *L*-valin ved first pass-metabolisering i tynntarm og/eller lever. Aciklovir blir i liten grad omdannet til metabolittene 9(karboksymetoksy)metylguanin (CMMG) av alkohol- og aldehyd-dehydrogenase og til 8-hydrokxy-aciklovir (8-OH-ACV) av aldehyd-oksidasen. Omtrent 88 % av total kombinert plasmaeksponering kan tilskrives aciklovir, 11 % til CMMG og 1 % til 8-OH-ACV. Hverken valaciklovir eller aciklovir blir metabolisert av cytokrom P450-enzymene.

Eliminasjon

Valaciklovir blir utskilt via urinen hovedsakelig som aciklovir (mer enn 80 % av gjenvunnet dose) og aciklovirmetabolitten CMMG (omtrent 14 % av gjenvunnet dose). Metabolitten 8-OH-ACV kan påvises i kun små mengder i urin (< 2 % av gjenvunnet dose). Mindre enn 1 % av administrert dose valaciklovir kan gjenvinnes fra urinen som uendret legemiddel. Hos pasienter med normal nyrefunksjon, er plasmahalveringstiden for aciklovir etter både enkeltdosering og gjentatt dosering av valaciklovir, omtrent 3 timer.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelsen av aciklovir er korrelert med nyrefunksjonen, og eksponeringen for aciklovir vil øke med kraftigere nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) er gjennomsnittlig halveringstid for eliminering av aciklovir etter valacikloviradministrering omtrent 14 timer, sammenlignet med omtrent 3 timer ved normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eksponering for aciklovir og dets metabolitter CMMG og 8-OH-ACV i plasma og cerebrospinalvæske (CSV) ble undersøkt ved steady-state etter flere doser valaciklovir til 6 pasienter med normal nyrefunksjon (gjennomsnittlig kreatininclearance 111 ml/min, område 91-144 ml/min) som fikk 2000 mg hver 6. time, og 3 pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig kreatininclearance 26 ml/min, område 17-31 ml/min) som fikk 1500 mg hver 12. time. I plasma, så vel som i CSV, var konsentrasjonen av aciklovir, CMMG og 8-OH-ACV gjennomsnittlig og henholdsvis 2, 4 og 5-6 ganger høyere ved kraftig nedsatt nyrefunksjon enn ved normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikkdata indikerer at nedsatt leverfunksjon reduserer omdanningshastigheten av valaciklovir til aciklovir, men ikke graden av omdanning. Aciklovirs halveringstid blir ikke påvirket.

Gravide kvinner

En studie av valaciklovirs og aciklovirs farmakokinetikk under siste del av svangerskap, indikerer at graviditeten ikke påvirker valaciklovirs farmakokinetikk.

Utskillelse i morsmelk

Etter oral administrering av en 500 mg dose av valaciklovir, var maksimalkonsentrasjonen (C_{max}) av aciklovir i morsmelk fra 0,5 til 2,3 ganger høyere enn konsentrasjonen av aciklovir i morens serum.

Median aciklovirkonsentrasjon i morsmelk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/liter). En maternal valaciklovirdose på 500 mg 2 ganger daglig vil eksponere et diende spedbarn for en daglig oral aciklovirdose på omtrent 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden for eliminasjon av aciklovir fra morsmelk tilsvarer halveringstiden fra serum. Uendret valaciklovir ble ikke påvist i morens serum, morsmelk eller spedbarnets urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Valaciklovir påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter etter oral administrering.

Valaciklovir var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Valaciklovir blir nesten fullstendig metabolisert til aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internasjonalt anerkjente tester ga ikke teratogene effekter hos rotter eller kaniner. I ytterligere studier med rotter ble medfødte misdannelser og maternal toksisitet observert ved doser som ga aciklovirnivåer i plasma på 100 mikrogram/ml (>10 ganger høyere enn for enkeltdoser av valaciklovir på 2000 mg til mennesker med normal nyrefunksjon).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Krysspovidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

250 mg

PVC-/PE-/PVDC-/aluminiumsblisterpakning: 10, 30, 42 og 60 filmdrasjerte tabletter.

500 mg

PVC-/PE-/PVDC-/aluminiumsblisterpakning: 8, 10, 30, 42, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: MTnr. 08-6365

500 mg: MTnr. 08-6366

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.10.2009

Dato for siste fornyelse: 01.09.2010

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2023