 6. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valaciclovir "Aristo", filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 26270

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Valaciclovir ”Aristo”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Valaciclovir ”Aristo” 500 mg filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder valaciclovirhydrochlorid (hydreret) svarende til 500 mg valaciclovir.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Valaciclovir ”Aristo” 500 mg

Blå, kapselformede, filmovertrukne tabletter, med partiel delekærv på begge sider, præget med ’F’ på den ene side og ’9’ og ’3’ på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Infektioner med varicella zoster virus (VZV) – herpes zoster

Valaciclovir er indiceret til behandling af herpes zoster (helvedesild) og zoster ophthalmicus hos immunkompetente voksne (se punkt 4.4).

Valaciclovir er indiceret til behandling af herpes zoster hos voksne patienter med mild eller moderat immunsuppression (se punkt 4.4).

Infektioner med herpes simplex virus (HSV)

Valaciclovir er indiceret

* Til behandling og suppression af HSV-infektioner i hud og slimhinder, herunder:
* Behandling af første episode af genital herpes hos immunkompetente patienter.
* Tilbagevendende genital herpes hos immunkompetente og immunkompromitterede patienter.
* Suppression af tilbagevendende genital herpes hos immunkompetente og immunkompromitterede patienter.
* Til behandling og suppression af recidiverende HSV-infektion i øjet (se punkt 4.4)

Der er ikke udført kliniske forsøg med HSV-inficerede patienter, der var immunkom­promitterede af andre årsager end HIV-infektion (se punkt 5.1).

Infektion med cytomegalovirus (CMV)

Valaciclovir er indiceret til profylakse mod infektioner og sygdomme forårsaget af CMV efter organtransplantation hos voksne og unge (se punkt 4.4).

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Infektioner med varicella zoster virus (VZV) – herpes zoster

Patienten skal starte behandlingen hurtigst muligt efter diagnosticering af herpes zoster. Der er ikke data for behandling igangsat senere end 72 timer efter zoster-udslæt.

*Immunkompetente voksne*

Dosering til immunkompetente patienter er 1000 mg 3 gange dagligt i 7 dage (daglig dosis på 3000 mg). Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor).

*Immunkompromitterede voksne*

Dosering til immunkompromitterede patienter er 1000 mg 3 gange dagligt i mindst 7 dage (daglig dosis på 3000 mg) samt 2 dage efter der er kommet skorper på sårene. Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor).

Antiviral behandling anbefales til immunkompromitterede patienter inden for 1 uge efter blæredannelse, eller på hvilket som helst tidspunkt, inden der er kommet skorper på alle sår.

Behandling af infektion med herpes simplex virus (HSV) hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Dosering er 500 mg valaciclovir 2 gange dagligt (daglig dosis på 1000 mg). Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor).

Tilbagevendende episoder bør behandles i 3-5 dage. Ved de første udbrud, der kan være mere alvorlige, bør behandling udvides til 10 dage. Behandlingen skal iværksættes så tidligt som muligt. Ved tilbagevendende tilfælde af herpes simplex, bør dette helst ske i prodromalstadiet eller så snart de første tegn eller symptomer viser sig. Valaciclovir kan forhindre dannelsen af læsioner, når det tages ved de første tegn og symptomer på en tilbagevendende HSV.

*Herpes labialis*

For effektiv behandling af herpes labialis (forkølelsessår) hos voksne og unge anbefales valaciclovir 2000 mg 2 gange dagligt i 1 dag. Den anden dosis bør tages ca. 12 timer (ikke tidligere end 6 timer) efter den første dosis. Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor). Behandling bør ikke overstige 1 dag, da der ikke er vist yderligere klinisk fordel af dette doserings-regime. Behandlingen bør iværksættes ved de første symptomer på et forkølelsessår (dvs. prikkende, kløende eller brændende fornemmelse).

*Immunkompromitterede voksne*

Til behandling af HSV hos immunkompromitterede patienter anvendes 1000 mg 2 gange dagligt i mindst 5 dage, efter udredning af sygdommens alvorlighed og patientens immuno­logiske tilstand. Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor). Behandlingen bør startes inden for 48 timer for optimal klinisk respons. Det anbefales at udviklingen af sårene overvåges nøje.

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

*Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)*

Dosering er 500 mg valaciclovir 1 gang dagligt. Nogle patienter med meget hyppige tilbagefald (≥ 10/år uden behandling) kan få yderligere gavn ved en daglig dosis på 500 mg delt over to doser (250 mg 2 gang daglig). Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor). Behandlingen skal revurderes efter 6 til 12 måneder.

*Immunkompromitterede voksne*

Dosering er 500 mg 2 gange dagligt. Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor). Behandlingen skal revurderes efter 6 til 12 måneder.

Profylakse mod infektion og sygdom forårsaget af cytomegalovirus (CMV) hos voksne og unge (≥ 12 år*)*

Dosering er 2000 mg valaciclovir 4 gange dagligt. Behandlingen skal iværksættes hurtigst muligt efter transplantation. Dosis bør reduceres i forhold til kreatininclearance (se nedsat nyrefunktion nedenfor).

Behandlingsvarigheden er normalt 90 dage, men det kan være nødvendigt med en længere behandling til patienter i højrisikogruppen.

Særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Effekten af valaciclovir er ikke undersøgt hos børn under 12 år.

*Ældre*

Risiko for nedsat nyrefunktion hos ældre bør overvejes og i bekræftende fald skal dosis justeres (se nedsat nyrefunktion nedenfor). Patienterne skal være velhydrerede.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed, når valaciclovir administreres til patienter med nedsat nyrefunktion. Passende hydrering bør sikres. Patienter med nedsat nyrefunktion bør få nedsat dosis som anvist i Tabel 1 nedenfor.

Patienter i hæmodialyse bør få administreret valaciclovir efter hæmodialyse er udført. Kreatininclearance bør måles ofte, især i perioder med store udsving i nyrefunktionen, f.eks. lige efter nyretransplantation eller implantation. Valaciclovirdosis bør justeres i overensstemmelse hermed.

*Nedsat leverfunktion*

Kliniske forsøg med voksne patienter, der fik 1000 mg valaciclovir viste, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med mild eller moderat cirrose (bibeholdt hepatisk syntese). Farmakokinetiske data fra voksne patienter med svær cirrose (nedsat hepatisk syntese og tegn på portosystemisk shunt) indikerer intet behov for dosisjustering. Klinisk erfaring er dog begrænset. For højere doser (4000 mg eller mere pr. dag) se punkt 4.4.

Tabel 1.DOSISJUSTERING VED NEDSAT NYREFUNKTION

| **Terapeutisk indikation** | **Kreatinin­clearance****mL/min** | **Valaciclovir-dosisa** |
| --- | --- | --- |
| Varicella-Zoster Virus (VZV) infektion |  |  |
| *Behandling af herpes zoster (helvedesild)* hos immunkompetente samt immunkompromitterede voksne | ≥ 50 | 1.000 mg 3 gange dagligt |
| 30 – 49 | 1.000 mg 2 gange dagligt |
| 10 – 29 | 1.000 mg 1 gang dagligt |
| 10 | 500 mg 1 gang dagligt |
| Herpes Simplex Virus (HSV) infektioner |  |  |
| *Behandling af HSV infektioner* |  |  |
| Immunkompetente voksne og unge | ≥ 30 | 500 mg 2 gange dagligt |
| < 30 | 500 mg 1 gang dagligt |
| Immunkompromitterede voksne | ≥ 30 | 1.000 mg 2 gange dagligt |
| < 30 | 1.000 mg 1 gang dagligt |
| *Behandling af herpes labialis (forkølelsessår)hos**Immunkompetente voksne og unge (alternativ 1-dags behandling)* | ≥ 50 | 2.000 mg 2 gange dagligt i 1 dag |
| 30 – 49 | 1.000 mg 2 gange dagligt i 1 dag |
| 10 – 29 | 500 mg 2 gange dagligt i 1 dag |
| < 10 | 500 mg enkeltdosis |
| *Suppression af HSV infektion* |  |  |
| Immunkompetente voksne og unge | ≥ 30 | 500 mg 1 gang dagligtb |
| < 30 | 250 mg 1 gang dagligt |
| Immunkompromitterede voksne | ≥ 30 | 500 mg 2 gange dagligt |
| < 30 | 500 mg 1 gang dagligt |
| Cytomegalovirus (CMV) infektion |  |  |
| *CMV-profylakse efter transplantation hos voksne og unge* | ≥ 75 | 2.000 mg 4 gange dagligt |
|  | 50 til < 75 | 1.500 mg 4 gange dagligt |
|  | 25 til < 50 | 1.500 mg 3 gange dagligt |
|  | 10 til < 25 | 1.500 mg 2 gange dagligt |
|  | < 10 eller dialyse | 1.500 mg 1 gang dagligt |

1. Patienter i dialyse bør få administreret valaciclovir efter dialyse er udført.
2. Bedre resultater af suppression af HSV-infektion kan opnås med 250 mg 2 gange dagligt hos patienter med mere end 10 tilbagefald/år.
	1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for valaciclovir, aciclovir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Hydreringsstatus

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

Brug til patienter med nedsat nyrefunktion og ældre

Aciclovir elimineres ved renal clearance og derfor skal valaciclovir-dosis nedsættes hos patienter med nedsat nyrefunktion (se punkt 4.2). Det er sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, og dosisreduktion bør derfor overvejes til denne patientgruppe. Både ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion i anamnesen har en øget risiko for at udvikle neurologiske bivirkninger og bør derfor overvåges for symptomer på disse bi­virk­ninger. Disse reaktioner var typisk reversible ved seponering af behandlingen i de rapporterede tilfælde (se punkt 4.8).

Brug af højere doser af valaciclovir ved leverinsufficiens og levertransplantation

Der findes ikke data for brug af høj-dosis valaciclovir (4000 mg/dag eller mere) til patienter med leversygdom. Der er ikke foretaget studier med valaciclovir til patienter, der har fået foretaget levertransplantation og der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives doser, der overstiger 4.000 mg til disse patienter.

Behandling af herpes zoster

Klinisk respons skal monitoreres tæt, især hos immunkompromitterede patienter. Ved utilstrækkeligt respons på oral behandling, bør intravenøs antiviral behandling overvejes.

Der bør anvendes intravenøs antiviral behandling til patienter med kompliceret herpes zoster, dvs. organpåvirkning, dissemineret herpes zoster, motorisk neuropati, encephalitis og cerebro­vaskulære komplikationer.

Desuden bør der anvendes intravenøs antiviral behandling til immunkompromitterede patienter med zoster ophthalmicus eller patienter med høj risiko for dissemination og organpåvirkning.

Overførsel af herpes genitalis

Patienter bør informeres om at undgå samleje, når der er symptomer også selvom antiviral behandling er iværksat. Under suppressionsbehandling med antivirale lægemidler reduceres smitterisikoen signifikant, men der er dog stadig risiko for overførsel af smitte. Derfor anbefales det, at der ud over behandlingen med valaciclovir benyttes beskyttelse ved seksuel aktivitet.

Okulær infektion med HSV

Klinisk respons skal monitoreres tæt hos disse patienter. Det bør overvejes at skifte til intravenøs antiviral behandling, hvis der ikke responderes tilstrækkeligt på oral behandling.

CMV-infektion

Data på effekt af valaciclovir til patienter, der har fået foretaget transplantation (ca. 200) med høj risiko for CMV-sygdom (f.eks. donor CMV-positiv/modtager CMV-negativ eller ved brug af anti-thymocytglobulin induktionsbehandling), tyder på, at valaciclovir udelukkende bør anvendes til disse patienter, når sikkerhedshensyn udelukker brug af valganciclovir eller ganciclovir.

Høje doser valaciclovir, som krævet til CMV-profylakse, kan resultere i hyppigere bivirk­ninger, herunder CNS-anomalier, end der ses ved lavere doser for andre indikationer (se punkt 4.8). Patienter bør monitoreres tæt for ændringer i nyrefunktion og doser bør justeres herefter (se punkt 4.2).

Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

DRESS som kan være livstruende eller fatalt, er blevet rapporteret i forbindelse med valaciclovir behandling. Patienter bør informeres om tegn og symptomer, ved udskrivning af recept, og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis tegn og symptomer på DRESS vises, bør valaciclovir straks seponeres og en alternativ behandling overvejes (hvis dette er relevant). Hvis patienten har udviklet DRESS med brugen af ​​valaciclovir, skal behandling med valaciclovir, til enhver tid, ikke genstartes i denne patient.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der bør udvises forsigtighed ved kombinationen af valaciclovir og nefrotoksiske lægemidler, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, og nyrefunktion bør kontrolleres regelmæssigt. Dette gælder også for samtidig behandling med aminoglykosider, organo­platiner, jodholdige kontraststoffer, 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 AUC for aciclovir med hhv. 25 % og 45 %, ved at hæmme den aktive renale udskillelse af aciclovir. Samtidig indgift af cimetidin og probenecid samt valaciclovir øgede AUC for aciclovir med omkring 65 %. Samtidig behandling med andre lægemidler, der konkurrerer om eller hæmmer den aktive tubulære sekretion, kan øge koncentrationen af valaciclovir. Tilsvarende kan indgift af valaciclovir øge plasmakoncen­trationen af andre lægemidler, der gives samtidigt.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med høje doser valaciclovir (f.eks. zoster-behandling eller CMV-profylakse), når disse gives samtidigt med andre læge­midler, der hæmmer aktiv tubulær sekretion.

Stigning af plasma-AUC for aciclovir og den inaktive metabolit af mycophenolat­mofetil, et immunsupprimerende middel, der anvendes til transplanterede patienter, er påvist når disse to lægemidler anvendes samtidigt. Der er ikke set stigning i de maksimale koncentrationer eller AUC, når valaciclovir og mycophenolatmofetil indgives samtidigt til raske frivillige forsøgspersoner. Der er begrænset erfaring med denne kombination.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

Der er en begrænset mængde data tilgængelig fra brug af valaciclovir og moderat mængde data fra brug af aciclovir fra graviditetsregistre (som kan dokumentere udfaldet af gra­viditeter hos kvinder, der er blevet behandlet med valaciclovir eller oral eller intravenøs aciclovir (valaciclovirs aktive metabolit); 111 og 1246 resultater (henholdsvis 29 og 756, der blev eksponeret i første trimester af graviditeten). Erfaring efter markedsføring peger ikke i retning af misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Dyreforsøg har ikke vist repro­duktions­toksicitet (se punkt 5.3). Valaciclovir bør kun anvendes under graviditet, hvis de mulige fordele ved behandlingen opvejer de mulige risici.

Amning

Valaciclovirs hovedmetabolit, aciclovir, udskilles i modermælken. Det forventes dog ikke at have indflydelse på nyfødte eller spædbørn ved terapeutiske doser af valaciclovir, da barnets dosis vil være mindre end 2 % af terapeutisk dosis af intravenøs aciclovir til behandling af neonatal herpes (se punkt 5.2). Valaciclovir skal anvendes med forsigtighed under amning og kun, når det er klinisk indiceret.

Fertilitet

Valaciclovir påvirkede ikke fertiliteten hos rotter efter oral indgift. Ved høje doser af parenteralt administreret aciclovir blev der observeret testikelatrofi og spermatogenese hos rotter og hunde. Der er ikke udført fertilitetsstudier med valaciclovir på mennesker, men der blev ikke set ændringer i spermtal, motilitet eller morfologi hos 20 patienter efter daglig behandling med 400 til 1.000 mg aciclovir i 6 måneder.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Det er ikke undersøgt, hvorvidt valaciclovir påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienternes kliniske status samt bivirkningsprofilen for valaciclovir bør indgå i overvejelsen om patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Desuden kan skadelige virkninger på disse aktiviteter ikke forudsiges ud fra det aktive stofs farmakologi.

* 1. **Bivirkninger**

 De hyppigste bivirkninger, der er set for mindst en indikation hos patienter behandlet i kliniske studier med valaciclovir, var hovedpine og kvalme. Mere alvorlige bivirkninger som trombotisk trombocytopen purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom, akut nyresvigt og neorologiske lidelser er beskrevet mere detaljeret nedenfor.

Bivirkninger er angivet efter organklasser og frekvens med følgende inddeling:

Meget almindelig (≥1/10).

Almindelig (≥1/100 til <1/10).

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100).

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000).

Meget sjælden (<1/10.000).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Data fra de kliniske forsøg er anvendt til angivelse af frekvenser for bivirkningerne, hvis de i forsøgene var kædet sammen med brug af valaciclovir.

For bivirkninger set efter markedsføring, men som ikke var set i de kliniske forsøg, er det mest forsigtige skøn af estimatet (såkaldt "rule of three") anvendt til at angive frekvensen. For bivirkninger der var sammenkædet med valaciclovir-brug efter markedsføring og også var set i kliniske forsøg, er der anvendt frekvensen for forekomsten i de kliniske forsøg. Bivirkningsdatabasen for de kliniske forsøg indeholder data fra 5.855 personer, der fik valaciclovir i kliniske forsøg for en række indikationer (behandling af HSV, behandling/suppression af genital herpes samt behandling af forkølelsessår).

Bivirkninger fra kliniske forsøg

|  |
| --- |
| Nervesystemet |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Mave-tarmkanalen |
| Almindelig | Kvalme |

Bivirkninger efter markedsføring

|  |
| --- |
| Blod og lymfesystem |
| Ikke almindelig | Leukopeni, trombocytopeni |
| Leukopeni er mest set hos immunkompromitterede patienter. |
| Immunsystemet |
| Sjælden | Anafylaksi  |
| Psykiske forstyrrelser og nervesystemer |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Forvirring, hallucinationer, nedsat bevidsthed, tremor, agitation |
| Sjælden | Ataksi, dysartri, krampeanfald, encefalopati, koma, psykotiske symptomer |
| Neurologiske lidelser, i nogle tilfælde alvorlige, kan sammenkædes med encefalopati og omfatte forvirring, agitation, krampeanfald, hallucinationer og koma. Disse tilfælde er som oftest reversible og er typisk set hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter med andre disponerende faktorer (se punkt 4.4). Hos transplanterede patienter, der får høje doser valaciclovir (8 g/dag) for CMV-profylakse sås de neurologiske bivirkninger hyppigere sammenlignet med lavere doser for andre indikationer. |
| Luftveje, thorax og mediastinum |
| Ikke almindelig | Dyspnø |
| Mave-tarmkanalen |
| Almindelig | Opkastning, diaré |
| Ikke almindelig | Abdominalt ubehag |
| Lever og galdeveje |
| Ikke almindelig | Reversible stigninger i leverfunktionstest (f.eks. bilirubin og leverenzymer) |
| Hud og subkutane væv |
| Almindelig | Udslæt, herunder lysfølsomhed, pruritus |
| Ikke almindelig | Urticaria |
| Sjælden | Angioødem  |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se punkt 4.4) |
| Nyrer og urinveje |
| Ikke almindelig | Nyresmerter |
| Sjælden | Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt (særligt hos ældre eller hos patienter med nedsat nyrefunktion, der fik højere doser end anbefalet). |
| Ikke kendt | Tubulointerstitiel nefritis |
| Nyresmerter kan være sammenkædet med nyresvigt. Der er også rapporteret om udfældning af aciclovir-krystaller i nyren. Der bør indtages passende mængder væske under behandlingen (se punkt 4.4). |

Yderligere information om særlige patientpopulationer

Der er i kliniske forsøg rapporteret om tilfælde af nedsat nyrefunktion, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi og trombocytopeni (undertiden i kombination) hos svært immunkompro­mitterede voksne patienter, især patienter med fremskreden HIV, som fik høje doser (8 g/dag) valaciclovir i længere tid ad gangen. Disse resultater er også observeret hos patienter, som har samme grundsygdomme eller samtidige 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer og tegn

 Der er set akut nyresvigt og neurologiske symptomer, herunder forvirring, hallucinationer, agitation, nedsat bevidsthed og koma hos patienter, der blev overdoseret med valaciclovir. Der kan også ses kvalme og opkastning. Der skal udvises forsigtighed for at forhindre utilsigtet overdosering. Mange af de rapporterede tilfælde af overdosering omfattede patienter med nedsat nyre­funktion eller ældre, der har modtaget gentagne overdoser på grund af manglende dosisreduktion.

Behandling

Patienterne skal overvåges nøje for tegn på toksicitet. Hæmodialyse øger i signifikant grad fjernelsen af aciclovir fra blodet og kan derfor overvejes som behandlingsmulighed i tilfælde af symptomatisk overdosis.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosider og nukleotider undtagen reverse transkriptase­hæmmere. ATC-kode: J 05 AB 11.

Virkningsmekanisme

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

Valaciclovir metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valin, formentlig ved enzymet 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 herpesvirussets DNA-syntese efter fosforylering til den aktive trifosfatform.

Det første trin i fosforyleringen kræver aktivitet af et virusspecifikt enzym. For HSV, VZV og EBV er dette enzym viral thymidinkinase (TK), som kun er til stede i virusinficerede celler. Denne selektivitet opretholdes delvist ved CMV, hvor fosforyleringen medieres gennem fosfotransferase, som er genproduktet af UL97. Selektiviteten skyldes for en stor del, at aktivering af aciclovir kræver tilstedeværelse af virus-specifikt enzym.

Fosforyleringsprocessen afsluttes (konvertering fra mono- til di- og trifosfat) via cellulære kinaser. Aciclovirtrifosfat hæmmer kompetitivt virussets DNA-polymerase, og inkorporering af denne nukleosidanalog medfører obligat kædetermination, hvilket stopper virussets DNA-syntese og derved blokerer virusreplikationen.

Farmakodynamisk virkning

Resistens skyldes oftest en virusfænotype med en defekt thymidinkinase, som derfor er markant dårligere stillet i den naturlige værtsorganisme. Reduceret følsomhed over for aciclovir beskrevet som en konsekvens af mindre ændringer i enten virussets thymidinkinase eller dets DNA-polymerase. Disse varianters virulens ligner den, der ses hos vildtype virus.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Infektioner med varicella zoster virus*

Valaciclovir fremskynder den smertelindrende virkning idet valaciclovir nedsætter varigheden og andelen af patienter med zoster-forbundne smerter, herunder akut samt postherpetisk neuralgi hos patienter ældre end 50 år. Valaciclovir reducerer risiko for okulære komplikationer af zoster ophthalmicus.

Intravenøs behandling er generelt anset som standardbehandling ved zoster behandling hos immunkompromitterede patienter. Der er dog begrænsede data, der indikerer en klinisk fordel ved behandling med valaciclovir til patienter med VZV-infektion (herpes zoster) hos visse immunkompromitterede patienter, herunder organcancer, HIV, autoimmune sygdomme, lymfom, leukæmi og patienter, der har fået transplanteret stamceller.

*Infektion med herpes simplex virus*

Ved behandling af okulære HSV-infektioner bør valaciclovir gives i henhold til de gældende behandlings­vejledninger.

Der er blevet foretaget kliniske studier med valaciclovir til behandling og suppression af genital herpes hos patienter med HIV-/HSV-infektion med median CD4-tal >100 celler/mm3. Valaciclovir 500 mg 2 gange dagligt var bedre end 1.000 mg 1 gang dagligt til suppression af tilbagevendende symptomer. Valaciclovir 1.000 mg 2 gange dagligt til behandling af tilbagevendende herpessymptomer var sammenlignelig med oral aciclovir 200 mg 5 gange dagligt. Valaciclovir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat immunforsvar.

Effekt af valaciclovir til behandling af andre HSV-infektioner i huden er dokumenteret. Der er vist virkning af valaciclovir til behandling af herpes labialis (forkølelsessår), kemo- eller radioterapiinduceret mucositis, HSV-reaktivering efter ansigtsbehandling og herpes gladiatorum. Ud fra erfaring med aciclovir, tyder det på, at valaciclovir er lige så effektiv som aciclovir til behandling af erythema multiforme, herpeseksem og herpesinfektion i fingerpulpa.

Valaciclovir kan reducere risiko for overførsel af genital herpes hos immunkompetente voksne ved suppressionsbehandling i kombination med sikker sex. Et dobbelt-blindet, placebokontrolleret klinisk studie blev udført på 1.484 heteroseksuelle, immunkompetente voksne par, hvoraf den ene har HSV-2. Resultaterne viste en signifikant reduceret risiko for overførsel, 75 % (symptomatisk HSV-2), 50 % (HSV-2 sero-konversion) og 48 % (total HSV‑2) for valaciclovir sammenlignet med placebo. Blandt deltagere i et understudie for virusudskillelse, reducerede valaciclovir virusudskillelse med 73 % sammenlignet med placebo (se punkt 4.4 for yderligere information om overførelsesreduktion).

*Infektion med cytomegalovirus (se punkt 4.4)*

Valaciclovir til CMV-profylakse hos transplanterede personer (nyre og hjerte) reducerer forekomsten af akut afstødning af transplantater, opportunistiske infektioner og andre herpes virus-infektioner (HSV, VZV). Der er ikke udført direkte sammenlignende studier med valganciclovir til at bestemme den optimale terapeutiske behandling af transplanterede patienter.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Valaciclovir er et prodrug for aciclovir. Biotilgængelighed af aciclovir fra valaciclovir er ca. 3,3 til 5,5 gange større end det, der tidligere er set for oral aciclovir. Der ses god absorption efter oral administration, og valaciclovir metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valin. Denne omdannelse er formentlig via et leverenzym kaldet valaciclovirhydrolase. Biotilgængeligheden af aciclovir fra 1.000 mg valaciclovir er 54 % og påvirkes ikke af fødeindtagelse. Farmakokinetikken er ikke proportional med dosis. Absorptionsgraden og -hastigheden falder med stigende dosis, hvilket resulterer i en mindre end proportional øget Cmax inden for doseringsområdet og nedsat biotilgængelighed ved doser over 500 mg. Estimeret farma­kokinetisk (PK) parameter for aciclovir efter enkeltdoser af 250 mg til 2.000 mg valaciclovir til raske frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er vist nedenfor.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Aciclovir PK parameter | 250 mg (N=15) | 500 mg (N=15) | 1.000 mg (N=15) | 2.000 mg (N=8) |
| Cmax | mikrogram/mL | 2,20 ± 0,38 | 3,37 ± 0,95 | 5,20 ± 1,92 | 8,30 ± 1,43 |
| Tmax | 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 | timer x mikrogram/mL | 5,50 ± 0,82 | 11,1 ±1,75 | 18,9 ± 4,51 | 29,5 ± 6,36 |

Cmax = maksimal koncentration; Tmax = tid det tager at opnå maksimal koncentration; AUC = areal under koncentration/tid-kurven. Værdierne for Cmax og AUC angiver middelværdi ± standardafvigelse. Værdierne for Tmax angiver median og interval.

Maksimal plasmakoncentration af uomdannet valaciclovir er kun ca. 4 % af maksimale aciclovir-koncentrationer og indtræffer mellem 30 og 100 minutter efter indgift. Valaciclovir er på eller under detektionsgrænsen 3 timer efter indgift. Valaciclovir og aciclovirs farmakokinetiske profil er ens efter enkelt- og gentagen dosering. Herpes zoster, herpes simplex og HIV-infektion ændrer ikke signifikant ved farmakokinetikken for valaciclovir og aciclovir ved oral administration af valaciclovir sammenlignet med aciclovir hos raske voksne. Maksimale koncentrationer af aciclovir er tilsvarende eller højere hos transplanterede recipienter, der fik valaciclovir 2.000 mg 4 gange dagligt end hos raske frivillige forsøgspersoner, der fik samme dosis. De estimerede daglige AUC er væsentligt højere.

Fordeling

Valaciclovirs plasmaproteinbinding er meget lav (ca. 15 %). Penetration til cerebro­spinalvæsken (CSF), bestemt ved forholdet mellem CSF/plasma AUC, er uafhængigt af nyrefunktion og var ca. 25 % for aciclovir og for metabolitten 8-OH-ACV og ca. 2,5 % for metabolitten CMMG.

Biotransformation

Efter oral indgift omdannes valaciclovir til aciclovir og *L*-valin ved first-pass intestinal og/eller hepatisk metabolisme. Aciclovir omdannes i mindre udstrækning til metabolitterne 9 (carboxymethoxy)methylguanin (CMMG) ved alkohol- og aldehyddehydrogenase og til 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) af aldehydoxidase. Ca. 88 % af total plasmaeksponering skyldes aciclovir, 11 % CMMG og 1 % 8-OH-ACV. Hverken valaciclovir eller aciclovir metaboliseres af cytochrom P-450 enzymer.

Elimination

Valaciclovir udskilles i urinen primært som aciclovir (mere end 80 % af den genfundne dosis) og som metabolitten CMMG (ca. 14 % af den genfundne dosis). Metabolitten 8-OH-ACV findes kun i små mængder i urinen (<2 % af den genfundne dosis). Mindre end 1 % af uomdannet valaciclovir kan genfindes i urinen. Hos patienter med normal nyrefunktion er plasmahalveringstiden for aciclovir efter både enkelte og flere doser med valaciclovir ca. 3 timer.

Særlige patientpopulationer

*Nedsat nyrefunktion*

Eliminering af aciclovir er korreleret til nyrefunktionen og koncentrationen af aciclovir vil stige med faldende nyrefunktion. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for aciclovir efter administration af valaciclovir ca. 14 timer, sammenlignet med 3 timer ved normal nyrefunktion (se punkt 4.2).

Koncentrationen af aciclovir og dets metabolitter CMMG og 8-OH-ACV i plasma og cerebrospinalvæske (CSF) blev bestemt ved steady-state efter indgift af flere valaciclovir-doser hos 6 personer med normal nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance 111 mL/min, interval 91-144 mL/min), der fik 2.000 mg hver 6. time samt hos 3 patienter med svært nedsat nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance 26 mL/min, interval 17-31 mL/min), der fik 1.500 mg hver 12. time. I både plasma og CSF var koncentrationerne af aciclovir, CMMG og 8-OH-ACV gennemsnitligt hhv. 2, 4 samt 5-6 gange højere ved svært nedsat nyrefunktion end for normal nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetiske data peger i retning af, at nedsat leverfunktion nedsætter omdannelseshastigheden af valaciclovir til aciclovir, men ikke i hvor stor udstrækning. Halveringstiden af aciclovir er ikke berørt af dette.

*Graviditet*

En klinisk undersøgelse af farmakokinetikken for valaciclovir og aciclovir i den sene fase af graviditeten tyder på, at graviditet ikke påvirker farmakokinetikken for valaciclovir.

*Overførelse til brystmælk*

Efter oral administration af en dosis på 500 mg valaciclovir var den maksimale koncentration af aciclovir (Cmax) i modermælk i intervallet 0,5 til 2,3 gange moderens aciclovir-serumkoncen­tration. Mediankoncentrationen af aciclovir i modermælk var 2,24 mikrogram/mL (9,95 mmol/L). Ved en dosering til moderen på 500 mg valaciclovir 2 gange dagligt eksponeres det ammende spædbarn for en daglig oral aciclovir-dosis på ca. 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden for aciclovir er den samme i modermælk og i serum. Der blev ikke fundet uomdannet valaciclovir i serum hos moderen, i modermælken eller i spædbarnets urin.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data fra konventionelle forsøg af sikkerhed, farmakologi, gentagen dosis-toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet har ikke afsløret en særlig risiko for mennesker.

Oralt administreret valaciclovir påvirkede ikke han- eller hunrotters fertilitet.

Valaciclovir var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Valaciclovir metaboliseres næsten fuldstændigt til aciclovir. Subkutan administration af aciclovir i internationalt anerkendte forsøg fremkaldte ikke teratogen virkning hos rotter eller kaniner. Yderligere forsøg på rotter viste føtale misdannelser og maternal toksicitet ved subkutane doser, der gav plasmakoncen­trationer af aciclovir på 100 mikrogram/mL (> 10 gange højere end enkeltdoser på 2.000 mg hos mennesker med normal nyrefunktion).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Kerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon (Type A)

Povidon K90

Magnesiumstearat

Overtræk

Opadry Blue 13B5057

(Hypromellose, indigo carmine aluminiumlak (E132), titandioxid (E171), macrogol 400 og polysorbat).

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig PVC/PVdC/aluminiumsblisterpakning

Pakningsstørrelser: 5, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 og 112 stk.

HDPE-beholder med låg af polypropylen

Pakningsstørrelser: 30 og 500 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Aristo Pharma GmbH

 Wallenroder Straße 8-10

 13435 Berlin

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 44082

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. juli 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. juli 2023