

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Valtrex 250 mg filmdrasjerte tabletter  
Valtrex 500 mg filmdrasjerte tabletter  
Valtrex 1000 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 250 mg tablett inneholder valaciklovir hydroklorid tilsvarende 250 mg valaciklovir.  
Hver 500 mg tablett inneholder valaciklovir hydroklorid tilsvarende 500 mg valaciklovir.  
Hver 1000 mg tablett inneholder valaciklovir hydroklorid tilsvarende 1000 mg valaciklovir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

250 mg tablett

Hvit, bikonveks, avlang tablett med en hvit til off-white kjerne, gravert "GX CE7" på den ene siden.

500 mg tablett

Hvit, bikonveks, avlang tablett med en hvit til off-white kjerne, gravert med "GX CF1" på den ene siden.

1000 mg tablett

Hvit, bikonveks, avlang tablett med en hvit til off-white kjerne, med delestrek på begge sider og gravert "GX CF2" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Varicella zoster virus (VZV)-infeksjoner – herpes zoster

Valtrex er indisert for behandling av herpes zoster (helvetesild) og optalmisk zoster hos immunkompetente voksne (se pkt. 4.4).

Valtrex er indisert for behandling av herpes zoster hos voksne pasienter med mild eller moderat immunsuppresjon (se pkt. 4.4).

Herpes simplex virus (HSV)-infeksjoner

Valtrex er indisert for

- Behandling og suppresserende behandling av HSV-infeksjoner i hud og slimhinner, inkludert:
  - Behandling av første utbrudd av genital herpes hos immunkompetente voksne og ungdommer, og hos voksne med nedsatt immunforsvar.
  - Behandling av residiv av genital herpes hos immunkompetente voksne og ungdommer, og hos voksne med nedsatt immunforsvar.
  - Suppresserende behandling av residiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og ungdommer, og hos voksne med nedsatt immunforsvar.

- Behandling og supprimerende behandling av residiverende okulære HSV-infeksjoner hos immunkompetente voksne og ungdommer, og hos voksne med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.4).

Det har ikke vært utført kliniske forsøk hos HSV-infiserte pasienter med nedsatt immunforsvar for andre årsaker enn HIV-infeksjon (se pkt. 5.1).

#### Cytomegalovirus (CMV) infeksjoner

Valtrex er indisert som profylakse mot CMV-infeksjoner og sykdom etter solid organtransplantasjon hos voksne og ungdommer (se pkt. 4.4).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Varicella zoster virus (VZV)-infeksjoner –herpes zoster og optalmisk zoster

Pasienter bør tilrådes å starte behandlingen så snart som mulig etter herpes zoster diagnose. Det finnes ingen kliniske data for behandling startet mer enn 72 timer etter utbrudd av zoster utslett.

##### *Immunkompetente voksne*

Dosering hos immunkompetente pasienter er 1000 mg tre ganger daglig i syv dager (totalt 3000 mg daglig). Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon).

##### *Voksne med nedsatt immunforsvar*

Dosering hos pasienter med nedsatt immunforsvar er 1000 mg tre ganger daglig i minst syv dager (totalt 3000 mg daglig) og i to dager etter skorpedannelse av lesjoner. Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon).

Hos pasienter med nedsatt immunforsvar anbefales antiviral behandling til pasienter som oppsøker lege innen en uke etter vesikkeldannelse eller før full skorpedannelse av lesjoner.

#### Behandling av herpes simplex virus (HSV)-infeksjoner hos voksne og ungdom ( $\geq 12$ år)

##### *Immunkompetente voksne og ungdom ( $\geq 12$ år)*

Dosering er 500 mg Valtrex to ganger daglig (totalt 1000 mg daglig). Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon).

Ved residiverende utbrudd bør behandlingen vare i tre til fem dager. Ved primærutbrudd, som kan være mer alvorlig, kan behandlingen måtte forlenges til ti dager. Behandlingen bør initieres så snart som mulig. For residiverende herpes simplex-utbrudd bør dette ideelt sett være i prodromalstadiet eller umiddelbart etter at de første symptomene begynner å vise seg. Valtrex kan forhindre utvikling av lesjoner når behandlingen starter ved de første tegn og symptomer på et HSV utbrudd.

##### *Herpes labialis*

Ved herpes labialis (forkjølelsessår) er valaciklovir 2000 mg to ganger daglig i én dag effektiv behandling hos voksne og ungdom. Andre dose bør inntas rundt 12 timer (ikke tidligere enn seks timer) etter første dose. Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon). Når dette behandlingsregime benyttes bør ikke behandlingen vare mer enn én dag, da det ikke er vist at dette gir noen ytterligere klinisk gevinst. Behandling bør initieres ved første symptom på forkjølelsessår (f.eks. kriblende, kløende eller brennende følelse).

##### *Voksne med nedsatt immunforsvar*

Ved behandling av HSV hos voksne med nedsatt immunforsvar er dosering 1000 mg to ganger daglig i minst fem dager, etter en vurdering av alvorlighetsgrad og pasientens immunologiske status. Ved primærutbrudd, som kan være mer alvorlig, kan behandlingen måtte forlenges til ti dager. Behandlingen bør initieres så snart som mulig. For å oppnå maksimal klinisk effekt bør behandlingen initieres innen 48 timer. Det tilrådes en streng monitorering av lesjonenes utvikling.

## Suppresserende behandling av residiverende herpes simplex virus (HSV)-infeksjoner hos voksne og ungdom ( $\geq 12$ år)

### *Immunkompetente voksne og ungdom ( $\geq 12$ år)*

Dosering er 500 mg Valtrex én gang daglig. Noen pasienter med svært hyppige residiv ( $\geq 10$ /år i fravær av behandling) kan få en tilleggsgevinst ved å fordele den daglige 500 mg dosen på to doser (250 mg to ganger daglig). Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon).

Behandlingen bør revurderes etter 6-12 måneder med behandling.

### *Voksne med nedsatt immunforsvar*

Dosering er 500 mg Valtrex to ganger daglig. Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon). Behandlingen bør revurderes etter 6-12 måneder med behandling.

## Profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og sykdom hos voksne og ungdom ( $\geq 12$ år)

Dosering av Valtrex er 2000 mg fire ganger daglig. Behandlingen bør initieres så snart som mulig etter transplantasjon. Dosen bør reduseres i henhold til kreatininclearance (se nedsatt nyrefunksjon).

Behandlingens varighet er normalt 90 dager, men det kan være nødvendig med lengre behandling hos høyrisikopasienter.

## Spesielle pasientgrupper

### *Eldre*

Muligheten for nedsatt nyrefunksjon hos eldre må vurderes og doseringen bør justeres deretter (se nedsatt nyrefunksjon). Tilstrekkelig hydrering må opprettholdes.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Forsiktighet tilrådes ved administrasjon av Valtrex til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilstrekkelig hydrering må opprettholdes. Doseringen av Valtrex hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør reduseres i henhold til Tabell 1.

Hos pasienter som gjennomgår intermitterende hemodialyse bør dosen med Valtrex gis etter at hemodialysen er utført. Kreatininclearance bør monitoreres hyppig, særlig i perioder der nyrefunksjonen endrer seg rask, f.eks. rett etter nyretransplantasjon eller ved reetablering av ny hematopoese ("engraftment") Doseringen av Valtrex bør justeres deretter.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Studier med administrasjon av en 1000 mg dose av valaciklovir til voksne pasienter viste at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat cirrhose (oppretholdt leversyntese). Farmakokinetiske data fra voksne pasienter med fremskreden cirrhose (svakket leversyntese og tegn på portasystemisk shunting) tyder ikke på behov for dosejustering. De kliniske erfaringene er imidlertid begrensede. For høyere doser (4000 mg eller mer per dag), se pkt. 4.4.

Tabell 1: DOSEJUSTERING VED NEDSATT NYREFUNKSJON

| Indikasjon                                                                                                                 | Kreatininclearance (ml/min)                                       | Valaciklovirdosering <sup>a</sup>                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Varicella zoster virus (VZV)-infeksjoner                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                             |
| <i>Behandling av herpes zoster (helvetesild) hos immunkompetente voksne og voksne med nedsatt immunforsvar</i>             | ≥ 50<br>30 til 49<br>10 til 29<br>10                              | 1000 mg tre ganger daglig<br>1000 mg to ganger daglig<br>1000 mg en gang daglig<br>500 mg en gang daglig                                    |
| Herpes simplex virus (HSV)-infeksjoner                                                                                     |                                                                   |                                                                                                                                             |
| <i>Behandling av HSV-infeksjoner</i>                                                                                       |                                                                   |                                                                                                                                             |
| - immunkompetente voksne og ungdommer                                                                                      | ≥ 30<br>< 30                                                      | 500 mg to ganger daglig<br>500 mg en gang daglig                                                                                            |
| - voksne med nedsatt immunforsvar                                                                                          | ≥ 30<br>< 30                                                      | 1000 mg to ganger daglig<br>1000 mg en gang daglig                                                                                          |
| <i>Behandling av herpes labialis (forkjølelsessår) hos immunkompetente voksne og ungdommer (alternativt 1-dags regime)</i> | ≥50<br>30 til 49<br>10 til 29<br><10                              | 2000 mg to ganger én dag<br>1000 mg to ganger én dag<br>500 mg to ganger én dag<br>500 mg som engangsdose                                   |
| <i>Supprimerende behandling av HSV-infeksjon</i>                                                                           |                                                                   |                                                                                                                                             |
| - immunkompetente voksne og ungdommer                                                                                      | ≥ 30<br>< 30                                                      | 500 mg en gang daglig <sup>b</sup><br>250 mg en gang daglig                                                                                 |
| - voksne med nedsatt immunforsvar                                                                                          | ≥ 30<br>< 30                                                      | 500 mg to ganger daglig<br>500 mg en gang daglig                                                                                            |
| Cytomegalovirus (CMV)-infeksjoner                                                                                          |                                                                   |                                                                                                                                             |
| <i>CMV-profylakse hos solid organtransplanterte voksne og ungdommer</i>                                                    | ≥75<br>50 to <75<br>25 to <50<br>10 to <25<br><10 eller i dialyse | 2000 mg fire ganger daglig<br>1500 mg fire ganger daglig<br>1500 mg tre ganger daglig<br>1500 mg to ganger daglig<br>1500 mg en gang daglig |

<sup>a</sup>Pasienter som gjennomgår intermitterende hemodialyse bør innta dosen på dialysedager, men etter at hemodialysen er gjennomført.

<sup>b</sup>For HSV-suppresjon hos immunkompetente med ≥10 residiv/år kan det oppnås bedre resultater med 250 mg to ganger daglig.

#### *Pediatriske populasjoner*

Sikkerhet og effekt av Valtrex hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

### 4.3 Kontraindikasjoner

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

DRESS, som kan være livstruende eller fatal er rapportert i assosiasjon med valaciklovirbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som ligner DRESS oppstår, skal valaciklovir seponeres umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes (som er egnet). Hvis pasienten har utviklet

DRESS ved bruk av valaciklovir, skal ikke behandling med valaciklovir gjenopptas hos denne pasienten ved noe tidspunkt.

#### Hydreringsstatus

Forsiktighet bør utvises for å sikre tilstrekkelig væskeinntak hos pasienter med risiko for dehydrering, særlig eldre pasienter.

#### Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre pasienter

Aciklovir elimineres ved renal utskillelse, og dosereduksjon av valaciklovir er derfor nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon og dosejustering må derfor vurderes ved behandling av denne pasientgruppen. Både eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt risiko for å få nevrologiske bivirkninger, og bør overvåkes nøye for tegn til slike bivirkninger. I de rapporterte tilfellene var de nevrologiske reaksjonene generelt reversible ved opphør av behandlingen (se pkt. 4.8).

#### Bruk av høye doser valaciklovir ved nedsatt leverfunksjon og etter levertransplantasjon

Det mangler data for bruk av høye doser valaciklovir (4000 mg eller mer per dag) hos pasienter med leversykdom. Spesifikke studier av valaciklovir har ikke vært utført hos levertransplanterte og det tilrådes derfor forsiktighet ved administrasjon av daglig dose over 4000 mg til disse pasientene.

#### Bruk til zosterbehandling

Klinisk respons bør følges tett, spesielt hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Det bør vurderes intravenøs antiviral terapi når respons på oral behandling anses som utilstrekkelig.

Pasienter med komplisert herpes zoster, for eksempel med visceral påvirkning, utbredt zoster, motoriske nevropatier, encefalitt og cerebrovaskulære komplikasjoner bør behandles med intravenøs antiviral terapi.

Videre bør immunsvekkede pasienter med optalmisk zoster, eller de med høy risiko for spredning av sykdommen og påvirkning av viscerale organer, behandles med intravenøs antiviral terapi.

#### Overføring av genital herpes

Pasienter bør rådes til å unngå samleie når symptomer er tilstede, selv om antiviral behandling er initiert. Under suppresserende behandling med antivirale legemidler reduseres virusutskillelsen betydelig. Imidlertid er risiko for overføring av sykdommen fortsatt til stede. Det anbefales derfor å bruke kondom i tillegg til behandling med valaciklovir.

#### Bruk ved okulære HSV-infeksjoner

Klinisk respons bør følges tett hos disse pasientene. Det bør vurderes intravenøs antiviral terapi når respons på oral behandling lite trolig er tilstrekkelig.

#### Bruk ved CMV-infeksjoner

Effektdata av valaciklovir fra transplanterte pasienter (~200) med høy risiko for CMV-sykdom (f.eks. CMV-positiv donor/CMV-negativ mottaker eller bruk av anti-thymocyt globulin induksjonsterapi) indikerer at valaciklovir kun bør brukes hos disse pasientene når sikkerhetshensyn utelukker bruk av valganciklovir eller ganciklovir.

Høye doser valaciklovir, som kreves for CMV profylakse, kan gi høyere frekvens av bivirkninger, inkludert CNS abnormaliteter, enn det som er observert ved administrasjon av lavere doser for andre indikasjoner (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for endringer i nyrefunksjon, og dosen må justeres deretter (se pkt. 4.2).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av valaciklovir og nefrotoksiske legemidler, spesielt hos personer med nedsatt nyrefunksjon, og regelmessig kontroll av nyrefunksjonen må utføres. Dette

gjelder samtidig administrasjon av aminoglykosider, organoplatiner, jodholdige kontrastmidler, metotrexat, pentamidin, foscarnet, ciklosporin og takrolimus.

Aciklovir elimineres hovedsakelig uforandret i urin ved aktiv renal tubulær sekresjon. Etter inntak av 1000 mg valaciklovir reduserer cimetidin og probenecid renal utskillelse av aciklovir, og dermed øker AUC for aciklovir med rundt hhv. 25 % og 40 %, ved å hemme aktiv renal sekresjon av aciklovir. Cimetidin og probenecid administrert samtidig med valaciklovir økte AUC av aciklovir med rundt 65 %. Andre legemidler (inkludert f.eks. tenofovir) som gis samtidig, og som konkurrerer om eller hemmer aktiv tubulær sekresjon, kan øke plasmakonsentrasjonen av aciklovir ved denne mekanismen. På lignende måte kan valaciklovir øke plasmakonsentrasjonen av andre legemidler som gis samtidig.

Hos pasienter som eksponeres for høye doser aciklovir under valaciklovirbehandling (f.eks. doser for zoster behandling eller CMV-profylakse), må forsiktighet utvises ved samtidig administrering av legemidler som hemmer aktiv renal tubulær sekresjon.

Det har vært vist en økning i plasma AUC av aciklovir og av den inaktive metabolitten til mykofenolatmotetil, et immundempende legemiddel brukt hos transplanterte pasienter, når disse legemidlene gis samtidig. Det er ikke vist endring i maksimal konsentrasjon eller AUC ved ko-administrering av valaciklovir og mykofenolatmotetil hos friske voksne. Det er begrenset klinisk erfaring med bruk av denne kombinasjonen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

En begrenset mengde data angående bruk av valaciklovir og en moderat mengde data angående bruk av aciklovir under graviditet er tilgjengelig fra svangerskapsregistre (som har dokumentert svangerskapsutfall hos kvinner eksponert for valaciklovir eller for oral eller intravenøs aciklovir (den aktive metabolitten av valaciklovir)): 111 og 1246 tilfeller (hvor henholdsvis 29 og 756 ble eksponert under første trimester) og overvåking etter markedsføring indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal toksisitet. I dyrestudier er det ikke påvist reproduksjonstoksitet for valaciklovir (se pkt. 5.3). Valaciklovir bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten er større enn den potensielle risikoen.

##### Amming

Aciklovir, hovedmetabolitten til valaciklovir, går over i morsmelken. Ved terapeutiske doser valaciklovir forventes det ingen effekt på barnet, fordi dosen barnet eksponeres for er mindre enn 2 % av terapeutisk dose for intravenøs aciklovirbehandling ved neonatal herpes (se pkt. 5.2). Valaciklovir bør brukes med forsiktighet under amming, og kun når det er klinisk indisert.

##### Fertilitet

Peroral administrering av valaciklovir påvirket ikke fertilitet hos rotter. Ved administrering av høye doser parenteral aciklovir har det vært observert testikulær atrofi og aspermatogenese hos rotter og hunder. Det har ikke vært utført fertilitetsstudier med valaciklovir i mennesker, men det ble ikke vist endring i antall spermier, motilitet eller morfologi hos 20 pasienter etter seks måneder med daglig inntak av 400 til 1000 mg aciklovir.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved en vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner må pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen av Valtrex tas i betraktning. En skadelig effekt av slike aktiviteter kan ikke forutses ut i fra den aktive substansens farmakologi.

#### **4.8 Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene rapportert for minst én indikasjon av pasienter behandlet med Valtrex i kliniske studier var hodepine og kvalme. Mer alvorlige bivirkninger, som trombotisk trombocytopeni, purpura/hemolytisk uremisk syndrom, akutt nyresvikt, nevrologiske forstyrrelser og DRESS (se pkt. 4.4) omtales nærmere i andre avsnitt av preparatomtalen.

Bivirkninger under er listet etter MedDRA organklasser og frekvens.

Frekvenskategoriene som brukes er:

|                |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| Svært vanlige  | $\geq 1/10$                                 |
| Vanlige        | $\geq 1/100$ til $< 1/10$                   |
| Mindre vanlige | $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$               |
| Sjeldne        | $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$           |
| Svært sjeldne  | $< 1/10\,000$                               |
| Ikke kjent     | (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |

Data fra kliniske studier har blitt brukt for å bestemme frekvenskategoriene på bivirkningene dersom det i studiene var bevis for en sammenheng med valaciklovir.

For bivirkninger som er identifisert ved overvåking etter markedsføring, men som ikke ble observert i kliniske studier, har den mest konservative verdien av punkttestimatet ("rule of three") vært benyttet for å angi bivirkningsfrekvenskategori. For bivirkninger identifisert ved overvåking etter markedsføring der årsakssammenheng med valaciklovir er identifisert, og som også ble observert i kliniske studier, har forekomst i studier vært benyttet for å angi bivirkningsfrekvenskategori. Sikkerhetsdatabasen fra kliniske forsøk er basert på 5855 personer eksponert for valaciklovir i kliniske studier, som dekker flere indikasjoner (behandling av herpes zoster, behandling/supprimerende behandling av genital herpes og behandling av forkjølelsessår).

#### Kliniske studier

##### *Nevrologiske sykdommer*

Svært vanlige: Hodepine

##### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige: Kvalme

#### Overvåking etter markedsføring

##### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Mindre vanlige: Leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni er i hovedsak rapportert hos pasienter med nedsatt immunforsvar.

##### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Sjeldne: Anafylakse

##### *Psykiatriske og nevrologiske sykdommer*

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Forvirring, hallusinasjoner, nedsatt bevissthetstilstand, tremor, agitasjon

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

Nevrologiske sykdommer, som i noen tilfeller kan være alvorlige, kan knyttes til encefalopati og inkludere forvirring, agitasjon, kramper, hallusinasjoner og koma. Disse bivirkningene er generelt reversible og ses vanligvis hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller andre predisponerende faktorer. Nevrologiske reaksjoner forekom hyppigere hos organtransplanterte pasienter som ble behandlet med høye doser (8 g daglig) Valtrex som CMV-profylakse, sammenlignet med lavere doser brukt mot andre indikasjoner.

### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Mindre vanlige:           Dyspné

### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige:                   Oppkast, diaré

Mindre vanlige:        Ubehag i buken

### *Sykdommer i lever og galleveier*

Mindre vanlige:        Reversible forhøyede nivåer i leverfunksjonstester (f.eks. bilirubin, leverenzzymer)

### *Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige:                Utslett inkludert fotosensitivitet, pruritus

Mindre vanlige:        Urticaria

Sjeldne:                Angioødem

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

### *Sykdommer i nyre- og urinveier*

Mindre vanlige:        Nyresmerter, hematuri (ofte assosiert med andre nyrehendelser)

Sjeldne:                Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt (særlig hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får høyere doser enn anbefalt).

Ikke kjent:            Tubulointerstitiell nefritt

Smerter i nyrene kan være forbundet med nyresvikt.

Utfelling av aciklovirkrystaller i tubulære lumen har også vært rapportert. Det må sikres et tilstrekkelig inntak av væske under hele behandlingen (se pkt. 4.4).

### Tilleggsinformasjon om bestemte pasientgrupper

Det har vært rapportert om nyreinsuffisiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og trombocytopeni (noen ganger i kombinasjon) hos alvorlig immunsvekkede pasienter. Dette gjelder særlig pasienter med langt kommet HIV sykdom, som i kliniske utprøvinger har mottatt høye doser valaciklovir (8 g daglig) over lang tid. Disse funnene er også observert hos pasienter som ikke har blitt behandlet med valaciklovir, og som har de samme underliggende tilstandene.

### 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

Akutt nyresvikt og nevrologiske symptomer som forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, nedsatt bevissthetsnivå og koma har vært rapportert hos pasienter som har inntatt overdose med valaciklovir. Kvalme og oppkast kan også forekomme. Forsiktighet bør utvises for å forhindre uaktsom overdosering. Flere av de rapporterte tilfellene var pasienter med nedsatt nyrefunksjon og eldre pasienter som hadde inntatt gjentatte overdoser på grunn av manglende dosereduksjon.

### Behandling



Pasientene må følges nøye opp med tanke på tegn til toksisitet. Hemodialyse øker i vesentlig grad utskillelsen av aciklovir fra blodet og kan derfor overveies ved symptomatisk overdose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Antivirale legemidler for systemisk bruk.

#### Farmakoterapeutisk gruppe

Nukleosider og nukleotider, ekskl. reverse transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AB11.

#### Virkningsmekanisme

Det antivirale stoffet valaciklovir er en L-valinsyreester av aciklovir. Aciklovir er en purin (guanin)-nukleosid analog.

Valaciklovir omdannes hurtig og nesten fullstendig til aciklovir og valin, mest sannsynlig av enzymet som kalles valaciklovir hydrolase.

Aciklovir er en spesifikk hemmer av herpes virus med *in vitro* aktivitet mot herpes simplex virus (HSV) type 1 og 2, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) og humant herpes virus 6 (HHV-6). Aciklovir hemmer herpesvirusets DNA-syntese etter fosforylering til den aktive trifosfatformen.

Det første stadiet i fosforyleringen krever at et virusspesifikt enzym er aktivt. For HSV, VZV og EBV er dette enzymet tymidinkinase (TK), som bare finnes i virusinfiserte celler. Denne selektiviteten opprettholdes for CMV, hvor fosforyleringen delvis medieres gjennom fosfotransferase, som er genproduktet av UL97. Kravet om at aciklovir må aktiveres av et virusspesifikt enzym forklarer i stor grad dens selektivitet.

Fosforyleringsprosessen (omdannelsen fra mono- til trifosfat) skjer via cellulære kinaser. Aciklovirtrifosfat er en nukleosidanalogue som ved inkorporering i virus-DNA kompetitivt hemmer DNA-polymerase. Dermed termineres DNA-kjeden og virusreplikasjonen blokkeres.

#### Farmakodynamiske effekter

Resistens mot aciklovir skyldes oftest en virusfenotype som mangler tymidinkinase og derfor er dårligere stilt i den naturlige vertsorganismen. Redusert sensitivitet overfor aciklovir er beskrevet som en konsekvens av minimale endringer i enten virusets tymidinkinase eller dets DNA-polymerase. Disse varianters virulens ligner den man ser hos villtypevirus.

Overvåking av HSV og VZV-isolater fra pasienter under aciklovirbehandling eller -profylakse har vist at virus med redusert sensitivitet overfor aciklovir, er svært sjeldne hos immunkompetente pasienter. Det er observert sjeldent hos individer som er alvorlig immunsvekkede, for eksempel pasienter som har fått transplantert et organ eller beinmarg, hos pasienter under kjemoterapibehandling ved maligne lidelser eller personer rammet av humant immunvirus (HIV).

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Varicella zoster virusinfeksjon

Valtrex akselererer smertelindring. Både varigheten av zoster-assosiert smerte og andelen av pasienter som opplever slik smerte reduseres, inkludert akutt smerte og hos pasienter eldre enn 50 år også post-herpes nevralgi. Valtrex reduserer risiko for øyekomplikasjoner ved optalmisk zoster.

Intravenøs behandling anses generelt som standard behandling for zoster hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Imidlertid indikerer en begrenset mengde data klinisk nytte av valaciklovir ved behandling av VZV-infeksjon (herpes zoster) i visse immunsvekkede pasienter, inkludert pasienter

med alvorlig organkreft, HIV, autoimmune sykdommer, lymfom, leukemi og stamcelle transplantasjon (se pkt. 4.4).

#### *Herpes simplex virusinfeksjon*

Behandling av okulære HSV-infeksjoner med valaciklovir bør gjøres i henhold til gjeldende retningslinjer.

Studier av valaciklovirbehandling og suppresserende behandling av genital herpes har vært utført i HIV/HSV koinfiserte pasienter der medianen av CD4-antallet til pasientene var  $>100$  celler/mm<sup>3</sup>. 500 mg valaciklovir to ganger daglig var bedre enn 1000 mg en gang daglig for å dempe symptomatisk tilbakefall. 1000 mg valaciklovir to ganger daglig for behandling av residiv var sammenlignbart med oral aciklovir 200 mg fem ganger daglig, med tanke på utbruddets varighet. Det har ikke vært utført studier med valaciklovir på pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar.

Effekten av valaciklovir i behandling av andre HSV-hudinfeksjoner er dokumentert. Valaciklovir er vist å være effektiv i behandling av herpes labialis (forkjølelsessår), mukositt forårsaket av kjemoterapi eller strålebehandling, HSV reaktivering ved transport til ansiktshuden, og herpes gladiatorum. Basert på historisk erfaring med aciklovir ser det ut til at valaciklovir er like effektiv i behandling av erytema multiforme, eczema herpeticum og herpesverkefinger.

Det er dokumentert at valaciklovir reduserer risiko for overføring av genital herpes hos immunkompetente voksne når det tas som suppresserende behandling og kombineres med praktisering av sikker sex. En dobbel-blindet placebokontrollert studie ble utført på 1484 heteroseksuelle, immunkompetente voksne par hvor en av partene hadde en HSV-2-infeksjon. Resultatene viste en signifikant reduksjon i risiko for overføring: 75 % (symptomatisk HSV-2 ervervelse), 50 % (HSV-2 sero-konversjon) og 48 % (samlet HSV-2 ervervelse) for valaciklovir sammenlignet med placebo. Hos personer som deltok i en sub-studie av virusutskillelse reduserte valaciklovir signifikant utskillelse av virus med 73 % sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 for tilleggsinformasjon om reduksjon av overføring).

#### *Cytomegalovirus-infeksjon (se pkt. 4.4)*

CMV profylakse med valaciklovir hos pasienter som skal solid organtransplanteres (nyre, hjerte) reduserer forekomst av akutt organfrastøtning, opportunistiske infeksjoner og andre herpes virusinfeksjoner (HSV, VZV). Det finnes ingen direkte sammenlignende studie versus valganciklovir for å bestemme optimal terapeutisk behandling av solid organtransplanterte pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Valaciklovir er et prodrug av aciklovir. Biotilgjengeligheten av aciklovir fra valaciklovir er rundt 3.3 til 5.5 ganger høyere enn det som historisk sett er observert for oralt aciklovir. Valaciklovir absorberes godt etter oral administrasjon, og omdannes raskt og nesten fullstendig til aciklovir og valin. Denne omdannelsen medieres sannsynligvis av et humant leverenzym som kalles valaciklovir hydrolase. Biotilgjengeligheten av aciklovir fra 1000 mg valaciklovir er 54 % og reduseres ikke av matinntak. Farmakokinetikken til valaciklovir er ikke doseproporsjonal. Hastighet og grad av absorpsjon minker med økende dose. Dette resulterer i en mindre enn proporsjonal økning i  $C_{max}$  i det terapeutiske doseringsintervallet, og en redusert biotilgjengelighet ved doser over 500 mg. Estimer av farmakokinetisk (FK)-parameter for aciklovir etter administrasjon av enkeltdoser fra 250 og opp til 2000 mg valaciklovir hos friske pasienter med normal nyrefunksjon vises nedenfor.

| Aciklovir FK-parameter |                | 250 mg<br>(N=15) | 500 mg<br>(N=15) | 1000 mg<br>(N=15) | 2000 mg<br>(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                    | mikrogram.t/ml | 5,50 ± 0,82      | 11,1 ± 1,75      | 18,9 ± 4,51       | 29,5 ± 6,36      |

$C_{\max}$  = maksimal konsentrasjon;  $T_{\max}$  = tid til maksimal konsentrasjon; AUC = areal under konsentrasjon-tidskurven. Verdier for  $C_{\max}$  og AUC viser gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik. Verdier for  $T_{\max}$  viser median og variasjonsbredde.

Den maksimale plasmakonsentrasjonen av uforandret valaciklovir er kun rundt 4 % av aciklovirkonsentrasjonen og oppnås 30–100 minutter etter inntak av dosen. Tre timer etter dosering er mengden valaciklovir redusert til eller under deteksjonsgrensen. De farmakokinetiske profilene til valaciklovir og aciklovir er like etter både engangs- og gjentatte doseringer. Herpes zoster, herpes simplex og HIV-infeksjon endrer ikke farmakokinetikken av valaciklovir og aciklovir i betydelig grad etter oral administrasjon av valaciklovir, sammenlignet med friske voksne. Hos transplanterte pasienter som fikk 2000 mg valaciklovir fire ganger daglig var maksimal plasmakonsentrasjon av aciklovir lik eller høyere enn hos friske frivillige som mottok den samme dosen. Estimert daglig AUC er betydelig høyere.

### Distribusjon

Bindingen av valaciklovir til plasmaproteiner er svært lav (15 %). CSF penetrering, bestemt av CSF/plasma AUC ratio, er uavhengig av nyrefunksjon og var ca 25 % for aciklovir og metabolitten 8-OH-ACV, og om lag 2,5 % for metabolitten CMMG.

### Biotransformasjon

Etter oral administrasjon omdannes valaciklovir til aciklovir og *L*-valin ved "first pass" intestinal og/eller levermetabolisme. Aciklovir omdannes i liten grad til metabolittene 9-karboxymetoksymetylguanin (CMMG) av alkohol- og aldehyd dehydrogenase, og til 8-hydroksy-aciklovir (8-OH-ACV) av aldehyd oksidase. Omtrent 88 % av den samlede plasmaeksposeringen kan tilskrives aciklovir, 11 % CMMG og 1 % 8-OH-ACV. Verken valaciklovir eller aciklovir metaboliseres av cytokrom P450 enzymer.

### Eliminasjon

Valaciklovir utskilles hovedsakelig som aciklovir (mer enn 80 % av opptatt dose) og tilhørende metabolitt CMMG (omtrent 14 %) i urinen. Metabolitten 8-OH-ACV detekteres kun i små mengder i urinen (< 2 %). Mindre enn 1 % av den administrerte valaciklovirdosen kan gjenfinnes i urinen som uforandret legemiddel. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er halveringstid for aciklovir etter enkelt dosering og gjentatt dosering ca. tre timer.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Eliminasjon av aciklovir er korrelert til nyrefunksjon, og eksponering for aciklovir øker med økt grad av nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresvikt er gjennomsnittlig halveringstid for aciklovir etter administrasjon av valaciklovir omtrent 14 timer, sammenlignet med tre timer hos personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eksponering for aciklovir og metabolittene CMMG og 8-OH-ACV i plasma og cerebrospinalvæske (CSF) ble evaluert ved "steady-state" hos seks pasienter med normal nyrefunksjon (gjennomsnittlig kreatinin clearance 111 ml/min, fra 91-144 ml/min) som fikk 2000 mg hver sjetten time og hos tre pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig kreatinin clearance 26 ml/min, fra 17-31 ml/min) som fikk 1500 mg hver 12. time. Konsentrasjonen av aciklovir, CMMG og 8-OH-ACV i både plasma og CSF var i gjennomsnitt hhv. 2, 4 og 5-6 ganger høyere ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetiske data indikerer at nedsatt leverfunksjon reduserer hastigheten av omdannelse fra valaciklovir til aciklovir, men ikke graden av omdannelse. Halveringstid av aciklovir påvirkes ikke.

### *Gravide*

En farmakokinetikkstudie av valaciklovir og aciklovir sent i svangerskapet indikerer at graviditet ikke påvirker valaciklovirs farmakokinetikk.

### *Overgang til morsmelk*

Etter oral administrasjon av 500 mg valaciklovir varierte maksimalkonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) i morsmelk fra 0,5 til 2,3 ganger av korresponderende serumkonsentrasjon av aciklovir hos mor. Medianen av aciklovirkonsentrasjonen i morsmelk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Ved en dose på 500 mg valaciklovir to ganger daglig til mor, vil det diende barnet eksponeres for en daglig oral aciklovirdose på ca. 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden til aciklovir fra morsmelk var lignende som fra serum. Uforandret valaciklovir ble ikke funnet i serum hos mor, i morsmelk eller i barnets urin.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Valaciklovir påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved oral dosering.

Valaciklovir var ikke teratogen hos rotter eller kaniner. Valaciklovir metaboliseres nesten fullstendig til aciklovir. Subkutan administrasjon av aciklovir i internasjonalt aksepterte tester viste ikke teratogene effekter hos rotter og kaniner. I tilleggstudier hos rotter ble det observert føtale abnormaliteter og maternal toksisitet ved subkutane doser som gav plasmakonsentrasjoner av aciklovir på 100 mikrogram/ml (> 10 ganger høyere enn en 2000 mg enkeltdose av valaciklovir hos mennesker med normal nyrefunksjon).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

#### Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 400

Polysorbat 80 (kun 500 og 1000 mg tabletter)

Karnaubavoks

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

250 mg og 1000 mg tabletter

2 år.

500 mg tabletter

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning polyvinylklorid/aluminium

250 mg tabletter

Pakningsstørrelse: 20 eller 60 tabletter

500 mg tabletter

Pakningsstørrelser: 10, 30, 42, eller 112 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

1000 mg tabletter

Pakningsstørrelse: 21 tabletter

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline AS  
Postboks 180 Vinderen  
0319 Oslo  
Tlf. 22 70 20 00

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Tabletter 250 mg: 97-2744

Tabletter 500 mg: 94-1771

Tabletter 1000 mg: 94-1772

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

500 mg og 1000 mg: 02.12.96/15.12.2011

250 mg: 14.01.99/15.12.2011

### **10. OPPDATERINGSDATO**

15.12.2022