

Valtrex

M**GlaxoSmithKline**

Filmdragerad tablett 1000 mg

(Tillhandahålls ej) (Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna med en partiell brytskåra på båda sidorna, märkt med GX CF2 i blå färg på ena sidan.)

Nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare

Aktiv substans:

Valaciklovir

ATC-kod:

J05AB11

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Valtrex® filmdragerad tablett 250 mg och 500 mg;

Valtrex filmdragerad tablett 1000 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-24.

Indikationer

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster (bältros) och oftalmisk zoster hos immunkompetenta vuxna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster hos vuxna patienter med lätt eller måttlig immunsuppression (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valtrex är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande:

- behandling av primärinfektion av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- behandling av recidiv av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner hos immunkompetenta vuxna och ungdomar och hos vuxna med nedsatt immunförsvar (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Kliniska studier har inte utförts hos HSV-infekterade patienter vars nedsättning i immunförsvaret beror på andra orsaker än hivinfektion (se avsnitt Farmakodynamik)

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner:

Valtrex är indicerat för förebyggande behandling mot CMV-infektion och -sjukdom efter transplantation av solida organ hos vuxna och ungdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir eller aciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

Dosering

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster och oftalmisk zoster

Patienterna bör tillrådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter diagnos av herpes zoster. Det finns inga data på behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter första zoster-blåsans uppträdande.

Immunkompetenta vuxna

Dosen till immunkompetenta patienter är 1000 mg tre gånger dagligen under sju dagar (3000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvar är 1000 mg tre gånger dagligen under minst sju dagar (3000 mg total daglig dos) och under två dagar efter skorpbildning av såren. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Hos patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas antiviral behandling då blåsor har bildats inom en vecka eller närhelst före fullständig skorpbildning av såren.

Behandling av herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex att tas två gånger dagligen (1000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

För recidiverande skov bör behandlingen pågå under tre till fem dagar. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. För recidiverande herpes simplex-infektioner bör behandlingen helst påbörjas redan i prodromalstadiet eller omedelbart då första tecken eller symtom uppträder. Valtrex kan förhindra blåsutveckling när det tas vid första tecken eller symtom på ett HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är valaciklovir 2000 mg två gånger dagligen under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos bör minskas med hänsyn kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). När denna doseringsregim används bör behandlingen inte överstiga en dag, eftersom det har visats att detta inte bidrar med ytterligare klinisk nytta. Behandlingen ska påbörjas vid det tidigaste symtomet på munsår (t ex stickningar, kliande eller sveda).

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvar är dosen 1000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar efter utvärdering av allvarlighetsgraden av det kliniska tillståndet och patientens immunologiska status. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta ska behandlingen startas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling rekommenderas.

Suppression av recidiverande herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex att tas en gång dagligen. En del patienter med mycket frekventa recidiv (≥ 10 /år utan behandling) kan få ytterligare nytta av att dela upp den dagliga dosen på 500 mg (250 mg två gånger dagligen). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör utvärderas igen efter 6 till 12 månaders terapi.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen är 500 mg Valtrex två gånger dagligen. Denna dos bör minskas med hänsyn kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). En ny utvärdering av behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

Profylax mot cytomegalovirus (CMV)-infektion och -sjukdom hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen av Valtrex är 2000 mg fyra gånger dagligen. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingstiden ska vanligen vara 90 dagar, men kan behöva förlängas hos högriskpatienter.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion nedan). Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när Valtrex ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Valtrex-dosen bör minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion som visas i tabell 1 nedan.

Hos patienter på intermittent hemodialys bör Valtrex-dosen ges efter att hemodialysen har utförts.

Kreatininclearance bör kontrolleras ofta, speciellt under perioder när njurfunktionen förändras snabbt, t ex omedelbart efter njurtransplantation eller engraftment. Doseringen av Valtrex ska justeras därefter.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciklovirdos på 1000 mg hos vuxna patienter visar att dosjustering inte krävs hos patienter med lätt eller måttlig cirros (bibehållen syntesfunktion hos levern). Farmakokinetiska data från vuxna patienter med avancerad cirros (försämrade syntesfunktion hos levern och tecken på shuntning från porta till systemkretsloppet) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är dock begränsad. För högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt Varningar och försiktighet.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatinin-clearance (ml/min)	Valaciklovir-dosering ^a
Varicella-Zoster virus (VZV)-infektioner		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros)</i> hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar	≥50	1000 mg tre gånger dagligen
	30 till 49	1000 mg två gånger dagligen
	10 till 29	1000 mg en gång dagligen
	<10	500 mg en gång dagligen
Herpes Simplex Virus (HSV)-infektioner		
<i>Behandling av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥30	500 mg två gånger dagligen
	<30	500 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥30	1000 mg två gånger dagligen
	<30	1000 mg en gång dagligen
<i>Behandling av herpes labialis (munsår)</i> hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ 1-dagsregim)	≥50	2000 mg två gånger på en dag
	30 till 49	1000 mg två gånger på en dag
	10 till 29	500 mg två gånger på en dag
	<10	500 mg singeldos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥30	500 mg en gång dagligen ^b
	<30	250 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥30	500 mg två gånger dagligen
	<30	500 mg en gång dagligen
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV-profylax till vuxna och ungdomar som fått transplantation av solida organ</i>	≥75	2000 mg fyra gånger dagligen

	50 till <75	1500 mg fyra gånger dagligen
	25 till <50	1500 mg tre gånger dagligen
	10 till <25	1500 mg två gånger dagligen
	<10 eller på dialys	1500 mg en gång dagligen

^a För patienter på intermittent hemodialys: under dialysdagarna ska dosen ges efter dialys.

^b För HSV-suppression hos immunkompetenta personer som tidigare haft ≥ 10 recidiv/år kan bättre resultat erhållas med 250 mg två gånger per dag.

Barn

Säkerhet och effekt för Valtrex för barn yngre än 12 år har inte fastställts.

Varningar och försiktighet

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

DRESS, som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats i samband med valaciklovirbehandling. När valaciklovir förskrivs ska patienten informeras om tecknen och symtomen och följas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppstår ska valaciklovir omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av valaciklovir får behandling med valaciklovir aldrig återinsättas hos denna patient.

Hydreringsstatus

Var noggrann med att säkerställa adekvat vätskeintag hos patienter som löper risk för uttorkning, särskilt hos äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njurarna, därför ska valaciklovidosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering). Äldre patienter har sannolikt sämre njurfunktion och behovet av dosreducering bör därför beaktas i denna patientgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk för utveckling av neurologiska biverkningar och bör övervakas noga avseende tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen har dessa reaktioner vanligen varit reversibla när behandlingen sätts ut (se avsnitt Biverkningar).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data på användning av högre valaciklovidoser (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts och därför ska försiktighet iakttas när dagliga doser över 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning vid zosterbehandling

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling bedöms vara otillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med engagemang av inre organ, utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovaskulära komplikationer bör behandlas med intravenös antiviral terapi.

Vidare bör patienter med nedsatt immunförsvar med oftalmisk zoster eller de som har en hög risk för utbredning av sjukdom och engagemang av inre organ behandlas med intravenös antiviral terapi.

Överföring av genital herpes

Patienter bör tillrådas att undvika samlag vid symtom även om behandling med ett antiviralt medel har inletts. Under suppressiv behandling med antivirala medel är frekvensen av virusspredning påtagligt reducerad. Risken för smittoöverföring är dock fortfarande möjlig. Utöver behandlingen med valaciklovir rekommenderas därför att patienter tillämpar säkrare sexvanor.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant hos dessa patienter. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling förväntas vara otillräckligt.

Användning i CMV-infektioner

Effektdata för valaciklovir från transplanterade patienter (ca 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t ex CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller användningen av induktionsbehandling med anti tymocytglobulin) tyder på att valaciklovir endast bör användas hos dessa patienter när användningen av valganciklovir eller ganciklovir är utesluten pga säkerhetsproblem.

De höga doser valaciklovir som krävs för CMV-profylax kan leda till mer frekventa biverkningar, inklusive CNS-avvikelser, än lägre doser avsedda för andra indikationer (se avsnitt Biverkningar). Patienter bör övervakas noga avseende förändringar i njurfunktionen och doseringen bör anpassas därefter (se avsnitt Dosering).

Interaktioner

Valaciklovir och nefrotoxiska läkemedel bör kombineras med försiktighet, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och förutsätter regelbunden kontroll av njurfunktion. Detta gäller vid samtidig administrering av aminoglykosider, organiska platinumpföreningar, jodbehandlade kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foscarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos av 1000 mg valaciklovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ca 25 % och ökar AUC för aciklovir med ca 45 % genom hämning av den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciklovir ökar AUC för aciklovir med ca 65 %. Samtidig administrering av andra läkemedel (t ex tenofovir) som konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirs koncentrationer genom denna mekanism. På likartat sätt kan administreringen av valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som exponeras för högre aciklovirdoser genom valaciklovir (t ex vid doser avsedda för zosterbehandling eller CMV-profylax), ska försiktighet iakttas under samtidig behandling med läkemedel som hämmar aktiv renal tubulär sekretion.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar av maximala koncentrationer eller AUC-värden har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Den kliniska erfarenheten av denna kombination är begränsad.

Graviditet

Graviditet

En begränsad mängd data på användningen av valaciklovir och en medelstor mängd data på användningen av aciklovir under graviditet finns från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciklovir eller för peroral eller intravenös aciklovir (den aktiva metabolit en av valaciklovir). Data från 111 respektive 1246 graviditeter (varav i 29 respektive 756 fall har exponeringen skett under första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknadsgodkännande tyder inte på någon missbildning eller foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte på reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Valaciklovir bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Aciklovir, huvudmetaboliten av valaciklovir, utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet exponeras för är mindre än 2 % av den terapeutiska dosen av aciklovir vid intravenös behandling av neonatal herpes (se avsnitt Farmakokinetik). Valaciklovir bör användas med försiktighet under amning och endast när det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten hos råttor som doserats per oralt. Vid höga parenterala aciklovirdoser har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa, men efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400 - 1000 mg aciklovir har inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi av spermier rapporterats.

Trafik

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Valtrex bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Någon begränsande effekt på dessa aktiviteter förväntas inte baserat på den aktiva substansens farmakologi.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som i kliniska prövningar behandlats med Valtrex för åtminstone en indikation var huvudvärk och illamående. Allvarigare biverkningar såsom trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt, neurologiska sjukdomar och DRESS (se avsnitt Varningar och försiktighet) diskuteras mer detaljerat i andra avsnitt av denna information.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.
Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga $\geq 1/10$,

Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$,
Mindre vanliga	$\geq 1/1000$, $< 1/100$,
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$,
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Data från kliniska prövningar har använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategorier om det i studien finns bevis som tyder på ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som identifierats från erfarenhet efter marknadsgodkännande, men som inte observerats i kliniska prövningar, har en lågt räknad ("rule of three") frekvens av biverkningar använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategori. För biverkningar som identifierats efter marknadsgodkännande och som förknippats med valaciklovir, och observerats i kliniska prövningar, har biverkningsincidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen omfattar 5855 personer som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar vilka täcker flera indikationsområden (behandling av herpes zoster, behandling eller suppression av genital herpes och behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Huvudvärk
----------------	-----------

Mag-tarmkanalen

Vanliga	Illamående
---------	------------

Data efter marknadsgodkännande

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga	Leukopeni, trombocytopeni.
----------------	----------------------------

Leukopeni har främst rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunsystemet

Sällsynta	Anafylaxi
-----------	-----------

Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet

Vanliga	Yrsel
---------	-------

Mindre vanliga	Förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, tremor, agitation
----------------	--

Sällsynta	Ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom, delirium.
-----------	---

Neurologiska störningar, ibland svåra, kan förknippas med encefalopati och omfattas av förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa biverkningar är i allmänhet reversibla och ses vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter med predisponerande faktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hos organtransplanterade patienter som får höga doser (8000 mg dagligen) Valtrex för CMV-p rofylax förekom neurologiska reaktioner oftare jämfört med lägre doser som används vid andra indikationer.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga	Dyspné
----------------	--------

Mag-tarmkanalen

Vanliga	Kräkningar, diarré
---------	--------------------

Mindre vanliga	Magbesvär
----------------	-----------

Lever och gallvägar

Mindre vanliga	Reversibel ökning av leverfunktionsvärden (t ex bilirubin, leverenzymmer).
----------------	--

Hud och subkutan vävnad

Vanliga	Hudutslag inklusive fotosensibilitet, pruritus
---------	--

Mindre vanliga	Urtikaria
----------------	-----------

Sällsynta	Angioödem
-----------	-----------

Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt Varningar och försiktighet).
---------------------	--

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga	Njursmärta, hematuri (ofta i samband med andra biverkningar från njurarna)
----------------	--

Sällsynta	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med högre doser än de rekommenderade doserna).
-----------	---

Ingen känd frekvens	Tubulointerstitiell nefrit
---------------------	----------------------------

Njursmärta kan förknippas med njursvikt.

Intratubulär utfällning av aciklovirkristaller i njurarna har också rapporterats. Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tilläggsinformation angående särskilda patientgrupper

Det finns rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med gravt nedsatt immunförsvar, speciellt de med avancerad hivsjukdom, som i kliniska prövningar erhållit höga doser (8000 mg dagligen) valaciklovir under längre perioder. Sådana komplikationer har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciklovir men har samma underliggande eller samverkande tillstånd.

Överdoser

Symtom och tecken

Akut njursvikt och neurologiska symtom inklusive förvirring, hallucinationer, agitation, medvetandesänkning och koma har rapporterats hos patienter som fått överdoser av valaciklovir. Illamående och kräkningar kan

också inträffa. Försiktighet måste iakttas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen gällde personer med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fick upprepade överdoser på grund av att dosen inte minskades på erforderligt sätt.

Behandling

Patienter ska observeras noggrant för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som behandlingsalternativ vid symtomgivande överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Valaciklovir, ett antiviralt medel, är L-valinestern av aciklovir. Aciklovir är en purin (guanin) nukleosidanalogue.

Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, troligtvis genom inverkan av ett enzym som kallas valaciklovirhydrolas.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus med *in vitro* aktivitet mot herpes simplex virus (HSV) typ 1 och typ 2, varicella zostervirus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) och humant herpesvirus 6 (HHV-6). Aciklovir hämmar syntesen av viralt DNA efter fosforylering till den aktiva trifosfatformen.

Det första steget av fosforyleringen kräver en virusspecifik enzymaktivitet. I fallet med HSV, VZV och EBV är detta enzym den virala tymidinkinasen (TK), som bara närvarar i virusinfekterade celler. Selektivitet bibehålles i CMV med fosforyleringen, åtminstone i den del som medieras genom fosfotransferas genprodukten UL97. Kravet på virusspecifik enzymaktivering för aciklovir förklarar till stor del dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) av cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt virus DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalogue leder till påtvingat kedjeavbrott, hämmar virusets DNA-syntes och blockerar därmed virusreplikationen.

Farmakodynamiska effekter

Resistens mot aciklovir beror vanligen på en tymidinkinasdefekt fenotyp som resulterar i ett virus som missgynnas i den naturliga värden. Nedsatt känslighet för aciklovir har beskrivits som ett resultat av subtila förändringar i antingen viralt tymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen av dessa varianter liknar den hos vildtypen av viruset.

Kontroll av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus med reducerad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värdar och att det endast påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t ex organ- eller benmärgstransplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom och hivinfekterade personer.

Klinisk effekt och säkerhet

Varicella zoster virusinfektion

Valtrex påskyndar smärtlindringen: det minskar durationen av smärtan och andelen patienter med zosterrelaterad smärta, som innefattar akut- och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valtrex reducerar risken för ögonkomplikationer av oftalmisk zoster.

Intravenös behandling anses i allmänhet som standardbehandling av zoster för patienter med nedsatt immunförsvar. Begränsade data pekar emellertid på en klinisk nytta med valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos en del patienter med nedsatt immunförsvar, inklusive de med solid cancer, hiv, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

Herpes simplex virusinfektion

Behandling av okulära HSV-infektioner med valaciklovir bör ges i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer.

Studier med valaciklovir vid behandling och suppression av genital herpes utfördes hos patienter som hade en samtidig infektion av hiv och HSV med ett medianvärde av CD4-tal över 100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1000 mg en gång dagligen för suppression av symtomgivande recidiv. Valaciklovir 1000 mg två gånger dagligen för behandling av recidiv var jämförbar med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen på herpeskovets varaktighet. Valaciklovir har inte studerats på patienter med svår immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats vara effektiv vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosit till följd av kemoterapi eller strålbehandling, HSV-reakivering vid kirurgisk ansiktsbehandling och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir tycks valaciklovir vara lika effektiv som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpeseksem och herpetisk infektion i fingerpulpan (herpetisk whitlow).

Valaciklovir har visats minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna när det tas som suppressiv behandling och i kombination med säkrare sexvanor. En dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes med 1484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par med motsatta status gällande HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för transmission: 75 % (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50 % (HSV-2-serokonversion) och 48 % (total förvärvad HSV-2-infektion) för valaciklovir jämfört med placebo. Bland dem som deltog i en substudie för att studera virusutsöndring har valaciklovir signifikant minskat utsöndringen med 73 % jämfört med placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet. för ytterligare information om transmissionreducering).

Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt Varningar och försiktighet)

CMV-profylax med valaciklovir till patienter som får transplantation av solida organ (njure, hjärta) minskar förekomsten av akut avstötning, opportunistiska infektioner och andra herpes virusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciklovir för att definiera det optimala terapeutiska omhändertagandet av organtransplanterade patienter.

Farmakokinetik

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten av aciklovir från valaciklovir är ca 3,3-5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt administrerat aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciklovir väl och snabbt och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Omvandlingen medieras förmodligen av ett enzym som isolerats från humanlever och som kallas valaciklovir hydrolas.

Biotillgängligheten av aciklovir från 1000 mg valaciklovir är 54 % och minskas inte med föda. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosberoende. Hastigheten och graden av absorptionen minskar med stegrad dos vilket leder till en mindre än proportionell ökning av $C_{\max}$ inom det terapeutiska intervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Uppskattade farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciklovir till friska personer med normal njurfunktion redovisas nedan.

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

$C_{\max}$ = maximal koncentration; $T_{\max}$ = tiden till maximal koncentration; AUC = area under koncentration-tidskurva. Värden för $C_{\max}$ och AUC anger medelvärde ± standardavvikelse. Värden för $T_{\max}$ anger medianen och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer för oförändrat valaciklovir är bara 4 % av maximala nivåer för aciklovir, förekommer i median 30 till 100 minuter efter dosering och är vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter singel- och upprepade doser. Herpes zoster-, herpes simplex- och hivinfektion ändrar inte väsentligen farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos de som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen är maximala koncentrationer av aciklovir lika eller högre än de koncentrationer hos friska frivilliga som tar samma dos. De beräknade dagliga värdena på AUC är väsentligen större.

Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (15 %). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), som är oberoende av njurfunktionen, bestämdes genom kvoten av CSF/AUC i plasma och var ca 25 % för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5 % för metaboliten CMMG.

Biotransformation

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och L-valin genom första passage metabolismen i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9 (karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) genom alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) genom aldehydoxidase. Ca 88 % av den totala exponeringen i plasma kan tillskrivas aciklovir, 11 % CMMG och 1 % 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450-enzym.

Elimination

Valaciklovir elimineras i urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80 % av återvunnen dos) och aciklovirmetaboliten CMMG (ca 14 % av återvunnen dos). Bara liten mängd av metaboliten 8-OH-ACV detekteras i urinen (<2 % av återvunnen dos). Mindre än 1 % av den givna valaciklovirdosen återvinns i urinen som oförändrat läkemedel. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir efter både enkel- och upprepade dosering med valaciklovir omkring 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen för aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen av aciklovir ökar med sämre njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för aciklovir efter valacikloviradministrering omkring 14 timmar, jämfört med omkring 3 timmar för normal njurfunktion (se avsnitt Dosering).

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) utvärderades vid steady-state efter upprepade dosering av valaciklovir till 6 personer med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/min, intervallet 91-144 ml/min) som fick 2000 mg var 6:e timme och 3 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medelvärde av CLcr 26 ml/min, intervall 17-31 ml/min) som fick 1500 mg var 12:e timme. I plasma såväl som i CSF, var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i genomsnitt 2, 4 respektive 5-6 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på att vid nedsatt leverfunktion minskar den hastighet med vilken valaciklovir omvandlas till aciklovir men inte graden av omvandlingen. Halveringstiden av aciklovir påverkas inte.

Graviditet

En farmakokinetikstudie med valaciklovir och aciklovir under sen graviditet visar att graviditet inte påverkar valaciklovirs farmakokinetik.

Utsöndring i bröstmjölk

Efter oral administrering av en dos på 500 mg valaciklovir, varierade de maximala koncentrationerna (C_{max}) av aciklovir i bröstmjölk mellan 0,5 och 2,3 gånger de motsvarande serumkoncentrationerna av aciklovir hos modern. Mediankoncentrationen av aciklovir i bröstmjölk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med en valaciklovirdos till modern på 500 mg två gånger dagligen skulle det ammande barnet exponeras för en daglig oral aciklovirdos på ca 0,61 mg/kg/dag. Aciklovirs eliminationshalveringstid från bröstmjölk är jämförbar med den från serum. Oförändrat valaciklovir har inte detekterats i serum hos modern, bröstmjölk eller urin från spädbarnet.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten i han- och honråttor vid oral dosering.

Valaciklovir var inte teratogent i råttor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt erkända tester framkallar inte teratogena effekter hos råttor och kaniner. I tilläggsstudier på råttor sågs fostermisbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger aciklovirplasmanivåer på 100 mikrog/ml (>10 gånger högre än 2000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 250 mg valaciklovir

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 1000 mg valaciklovir

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 400

Polysorbat 80 (endast i 500 mg och 1000 mg tabletter)

Kamaubavax

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Valaciklovir

Miljörisk: Användning av valaciklovir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Valaciklovir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Valaciklovir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

NOTE

Valaciclovir is a pro-drug which is fully metabolised to the active pharmaceutical ingredient Aciclovir. As a result this assessment is based on aciclovir.

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.41 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2,981.35 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA). Total volume of Valacyclovir hydrochloride = 2019.24 = 1817.32 Kg of Valaciclovir free base. Total volume of Valaciclovir hydrochloride monohydrate = 4062.47 = 2991.31 Kg of Valaciclovir free base. Total Valaciclovir = 1817.32 + 2991.31 = 4808.63 Kg.

The quantity of aciclovir free base (active ingredient) has been calculated by removing the salt constituent and pro-drug constituent from the drug substance. Total volume of Aciclovir free base active = 2,981.35

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)
(Reference 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

All data refers to Aciclovir

Green Algae (Selenastrum capricornutum):

IC50 72h (inhibition biomass) > 99,000 µg/L (OECD 201) (Reference 3)

NOEC = 99,000 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 1,000,000 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

NOEC = 1,000,000 µg/L

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

EC50 7 days (reproduction) > 10,000 µg/L (EPA 1002) (Reference 9)

NOEC = 10,000 µg/L

Fathead Minnow (Juvenile Pimephales promelas):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 95,000 µg/L (OECD 203) (Reference 3)

NOEC = 95,000 µg/L

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 7)

PNEC = 10,000/50 = 200 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for water flea (= 10,000 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.41/200 = 2.05 \times 10^{-3}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 1$ which justifies the phrase "Use of aciclovir has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0.7% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 5)

Inherent degradability:

100% primary (loss of parent) degradation in 14 days (OECD 302B) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (TAD 3.09) (Reference 5)

Photolysis:

Half-life, pH 7 = 3.5 hours (TAD 3.10) (Reference 4)

Justification of chosen degradation phrase:

Aciclovir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. The phrase "Aciclovir is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P_{\text{calc}} = -1.55$. (Chemaxon) (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log Pow < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Valaciclovir, an antiviral, is the L-valine ester of aciclovir. Aciclovir is a purine (guanine) nucleoside analogue. Valaciclovir is rapidly and almost completely converted in man to aciclovir and valine, probably by the enzyme referred to as valaciclovir hydrolase.

In adults the terminal plasma half-life of aciclovir after administrations of intravenous aciclovir is about 2.9 hours. Most of the drug is excreted unchanged by the kidney. Renal clearance of valaciclovir is substantially greater than creatinine clearance, indicating that tubular secretion, in addition to glomerular filtration contributes to the renal elimination of the drug. 9-carboxymethoxymethylguanine is the only significant metabolite of aciclovir, and accounts for approximately 10 - 15% of the administered dose recovered from the urine (Reference 2).

Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Valtrex (Valaciclovir hydrochloride) Tablets. GlaxoSmithKline, April 2013.

3. Smith MF. Hydrolysis of 14C-Acyclovir as a Function of pH. Report No. 41609. ABC Laboratories, June 1994.
4. Gorman M. Determination of Aqueous Photodegradation of 14C-Acyclovir. Report No. 41308. ABC Laboratories, June 1994.
5. Franklin BB. Aerobioc Biodegradation in Water using 14C-Acyclovir. Report No. 41309. ABC Laboratories, March 1994.
6. Ziegenfuss MC. Ecotoxicity Evaluation of Acyclovir (CCI22890). Report No. ERL-2001-041. GlaxoSmithKline Environmental Research Laboratory, July 2001.
7. Koper CM. Acute Toxicity of CCL22890 (Acyclovir) to Activated Sludge Microorganisms. Report No. ERL-2001-047. GlaxoSmithKline Environmental Research Laboratory, October 2001.
8. Mather JJ, Smyth DV and Kent SJ. Aciclovir: Determination of Inherent Biodegradability Using the Zahn-Wellens/EMPA Test. Report No. BL7606/B. Brixham Environmental Laboratories, July 2004.
9. Young BE and Kent SJ. Acyclovir: Determination of the 3-brood (7 day) Chronic Toxicity of Ceriodaphnia dubia. Report No. BL8144/B. Brixham Environmental Laboratories, April 2006.
10. Chemaxon /LogD. May 2012. Instant J Chem, ChemAxon Ltd.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

250 mg och 1000 mg: 2 år

500 mg: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett

250 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, präglad med "GX CE7" på ena sidan.

500 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, märkt "GX CF1" på ena sidan.

1000 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna med en partiell brytskåra på båda sidorna och är präglad med "GX CF2" på ena sidan.

Förpackningsinformation

VALTREX®

Filmdragerad tablett 250 mg Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, 5,7 x 14,7 mm utan skåra, präglad med "GX CE7" på ena sidan.

60 tablett(er) blister, 824:63, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Filmdragerad tablett 500 mg Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, 7,3 x 18,5 mm utan skåra, märkt "GX CF1" på ena sidan.

10 tablett(er) blister, 135:94, F, Övriga förskrivare: tandläkare

30 tablett(er) blister, 293:36, F, Övriga förskrivare: tandläkare

42 tablett(er) blister, 389:47, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Information om förpackningar saknas för denna produkt