

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valaciclovir Actavis 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af valacíklóvíri (sem valacíklóvírhýdróklóríð einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Sporöskjulaga, hvítar, kúptar, filmuhúðaðar töflur, 17,6 x 8,8 mm áletraðar VC2 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Varicella zoster-veirusýkingar (VZV) - ristill (herpes zoster)

Valaciclovir Actavis er ætlað til meðferðar við ristli (herpes zoster) og ristli á augnsvæði, hjá fullorðnum með eðlilegt ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4).

Valaciclovir Actavis er ætlað til meðferðar við ristli hjá fullorðnum sjúklingum með væga eða miðlungsmikla ónæmisbælingu (sjá kafla 4.4).

Herpes simplex-veirusýkingar (HSV)

Valaciclovir Actavis er ætlað

- til meðferðar og bælingar á sýkingum af völdum herpes simplex í húð og slímhúð, þ.m.t.
 - meðferð við fyrstu sýkingu af völdum kynfæraherpes hjá fullorðnum og unglíngum með heilbriggt ónæmiskerfi og ónæmisbældum fullorðnum
 - meðferð við endurteknum kynfæraherpessýkingum hjá fullorðnum og unglíngum með heilbriggt ónæmiskerfi og ónæmisbældum fullorðnum
 - til að koma í veg fyrir endurteknar kynfæraherpessýkingar hjá fullorðnum og unglíngum með heilbriggt ónæmiskerfi og ónæmisbældum fullorðnum
- til meðferðar og bælingar endurtekinna augnsýkinga af völdum herpes simplex hjá fullorðnum og unglíngum með eðlilegt ónæmiskerfi og hjá ónæmisbældum fullorðnum (sjá kafla 4.4)

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með sýkingu af völdum herpes simplex, sem eru ónæmisbældir af öðrum orsökum en vegna HIV-sýkingar (sjá kafla 5.1).

Cýtómegalóveirusýkingar (CMV)

Valaciclovir Actavis er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar við sýkingum og sjúkdómi af völdum cýtómegalóveiru eftir líffæraígræðslu hjá fullorðnum og unglíngum (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Varicella zoster-veirusýkingar – ristill og ristill á augnsvæði

Ráðleggja skal sjúklingum að hefja meðferð eins fljótt og unnt er eftir að ristill greinist. Engin gögn liggja fyrir varðandi meðferð sem hafin er meira en 72 klst. eftir að ristilútbrot koma fram.

Fullorðnir með eðlilegt ónæmiskerfi

Skammturinn hjá fullorðnum með eðlilegt ónæmiskerfi er 1.000 mg þrisvar á dag í sjö daga (heildardagsskammtur 3.000 mg). Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Fullorðnir með bælt ónæmiskerfi

Skammturinn hjá ónæmisbældum sjúklingum er 1.000 mg þrisvar á dag í a.m.k. sjö daga (heildardagsskammtur 3.000 mg) og í 2 daga eftir að hrúður myndast á sárum. Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Hjá ónæmisbældum sjúklingum er lagt til að veiruhemjandi meðferð sé hafin hjá þeim sem koma innan viku frá því að vessablöðrur myndast eða hvenær sem er áður en full hrúðurmyndum hefur orðið á sárum.

Meðferð við herpes simplex-veirusýkingum hjá fullorðnum og unglungum (≥ 12 ára)

Fullorðnir og unglingar (≥ 12 ára) með eðlilegt ónæmiskerfi

Skammturinn er 500 mg af valacíklóvíri, sem taka skal tvisvar á dag (heildardagsskammtur 1.000 mg). Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Við endurteknum sýkingum skal meðferðin vara í þrjá til fimm daga. Við frumsýkingum, sem geta verið alvarlegri, getur þurft að lengja meðferð í tíu daga. Hefja skal meðferð eins fljótt og auðið er. Æskilegast er að meðferð við endurteknum herpes simplex-veirusýkingum hefjist strax á forstigi sýkingarinnar eða um leið og fyrstu einkenni koma í ljós. Valaciclovir Actavis getur komið í veg fyrir myndun sára þegar það er tekið um leið og fyrstu einkenni endurtekinnar herpes simplex-veirusýkingar koma fram.

Áblástur

Við áblæstri (frunsum) er valacíklóvír 2.000 mg tvisvar á dag í einn dag virk meðferð hjá fullorðnum og unglungum. Seinni skammtinn skal taka um 12 klst. (í fyrsta lagi 6 klst.) eftir fyrri skammtinn. Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Þegar þessi meðferðaráætlun er notuð skal meðferð ekki vara lengur en í einn dag, þar sem sýnt hefur verið fram á að enginn klínískur ávinningur er af því. Meðferð skal hefja við fyrstu einkenni um áblástur (t.d. doða, kláða eða sviða).

Ónæmisbældir fullorðnir

Við meðferð við veirusýkingum af völdum herpes simplex hjá ónæmisbældum fullorðnum, er skammturinn 1.000 mg tvisvar á dag í minnst 5 daga, eftir mat á því hversu alvarlegt klínískt ástand er og ónæmisfræðilegri stöðu sjúklingsins. Við frumsýkingar, sem geta verið svæsnari, getur þurft að lengja meðferð í 10 daga. Hefja skal meðferð eins fljótt og hægt er. Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Til að hámarka klínískan ávinning skal hefja meðferð innan 48 klst. Strangt eftirlit með sárum er ráðlagt.

Til að koma í veg fyrir (bæla) endursýkingar af völdum herpes simplex hjá fullorðnum og unglungum (≥ 12 ára)

Fullorðnir og unglingar (≥ 12 ára) með eðlilegt ónæmiskerfi

Skammturinn er 500 mg af valacíklóvíri einu sinni á dag. Það getur hentað sumum sjúklingum, sem fá mjög tíðar endursýkingar (≥ 10 /ári án meðferðar), betur að taka dagsskammt af 500 mg valacíklóvíri í tveimur skömmum (250 mg tvisvar á dag). Þennan skammt skal minnka í samræmi við

kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Meðferðina skal endurmeta eftir 6 til 12 mánaða meðferð.

Ónæmisbældir fullorðnir

Skammturinn er 500 mg af Valaciclovir Actavis tvisvar á dag. Þennan skammt skal minnka í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Meðferðina skal endurmeta eftir 6 til 12 mánaða meðferð.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum og sjúkdómi af völdum cýtómegalóveiru hjá fullorðnum og unglíngum (≥ 12 ára)

Skammturinn af valacíklóvíri er 2.000 mg fjórum sinnum á dag og skal hefja notkun eins fljótt og hægt er eftir líffæraígræðslu. Þennan skammt skal minnka samkvæmt kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Lengd meðferðar er yfirleitt 90 dagar en gæti þurft að vera lengri hjá sjúklingum í verulegri áhættu.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valacíklóvírs hjá börnum yngri en 12 ára.

Aldraðir

Hafa ber í huga hugsanlega skerðingu á nýrnastarfsemi hjá öldruðum og aðlaga skammta samkvæmt henni (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Viðhalda skal nægilegri vökvagjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar valacíklóvír er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Viðhalda skal nægilegri vökvagjöf. Minnka skal skammta af valacíklóvíri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, eins og sýnt er í töflu 1 hér á eftir.

Valacíklóvír skal gefa sjúklingum í reglulegri blóðskilun eftir að blóðskilun er lokið.

Fylgjast skal náið með kreatínínúthreinsun, einkum á tímabilum þegar nýrnastarfsemi breytist hratt, t.d. strax eftir nýrnaígræðslu. Aðlaga skal skammtinn af valacíklóvíri samkvæmt niðurstöðunum.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir með 1.000 mg skammti af valacíklóvíri hjá fullorðnum sjúklingum sýna að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsalvarlega skorpulífur (hæfni lifrar til efnasamtenginga til staðar).

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá fullorðnum sjúklingum með skorpulífur á háu stigi (skert hæfni til efnasamtenginga og merki um samleiðni portæðar og útæðahringrásar) benda ekki til þess að þörf sé á skammtaaðlögun; klínísk reynsla er hins vegar takmörkuð. Sjá kafla 4.4 varðandi hærri skammta (4.000 mg eða meira á dag).

Tafla 1: SKAMMTAAÐLÖGUN VEGNA SKERTRAR NÝRNASTARFSEMI

Ábending	Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Skammtur af valacíklóvíri ^a
<u>Varicella-zoster-veirusýkingar</u>		
<i>Meðferð við ristli</i> há fullorðnum með eðlilegt ónæmiskerfi og bælt ónæmiskerfi	≥ 50 30 til 49 10 til 29 < 10	1.000 mg þrisvar á dag 1.000 mg tvisvar á dag 1.000 mg einu sinni á dag 500 mg einu sinni á dag
<u>Herpes simplex-veirusýkingar</u>		
<i>Meðferð við veirusýkingum af völdum herpes simplex</i>		
-fullorðnir og unglingar með eðlilegt ónæmiskerfi	≥ 30 < 30	500 mg tvisvar á dag 500 mg einu sinni á dag
-ónæmisbældir fullorðnir	≥ 30 < 30	1.000 mg tvisvar á dag 1.000 mg einu sinni á dag
<i>Meðferð við áblæstri hjá fullorðnum og unglingum með eðlilegt ónæmiskerfi (1-dags meðferðaráætlun valin)</i>	≥ 50 30 til 49 10 til 29 < 10	2.000 mg tvisvar í einn dag 1.000 mg tvisvar í einn dag 500 mg tvisvar í einn dag Stakur 500 mg skammtur
<i>Til að bæla veirusýkingar af völdum herpes simplex</i>		
-fullorðnir og unglingar með eðlilegt ónæmiskerfi	≥ 30 < 30	500 mg einu sinni á dag ^b 250 mg einu sinni á dag
- ónæmisbældir fullorðnir	≥ 30 < 30	500 mg tvisvar á dag 500 mg einu sinni á dag
<u>Sýkingar af völdum cytómegalóveiru</u>		
<i>Til að fyrirbyggja sýkingar af völdum cytómegalóveiru hjá líffæraþegum, fullorðnum og unglingum</i>	≥ 75 50 til < 75 25 til < 50 10 til < 25 < 10 eða í skilun	2.000 mg fjórum sinnum á dag 1.500 mg fjórum sinnum á dag 1.500 mg þrisvar sinnum á dag 1.500 mg tvisvar sinnum á dag 1.500 mg einu sinni á dag

^a Hjá sjúklingum í reglulegri blóðskilun skal gefa skammtinn eftir blóðskilun, daginn sem blóðskilun fer fram.

^b Til að bæla veirusýkingar af völdum herpes simplex hjá einstaklingum með eðlilegt ónæmiskerfi, með sögu um ≥ 10 endursýkingar/ári, getur virkað betur að taka 250 mg tvisvar á dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, acíklóvíri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem geta verið lífshættuleg eða valdið dauða, í tengslum við meðferð með valacíklóvíri. Þegar lyfinu er ávísað skal fræða sjúkling um teikn og einkenni, og fylgjast vandlega með húðviðbrögðum. Ef teikn og einkenni sem benda til DRESS koma fram skal samstundis stöðva gjöf valacíklóvírs og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Ef sjúklingur hefur fengið DRESS við notkun valacíklóvírs má hann aldrei aftur fá meðferð með valacíklóvíri.

Vökvajafnvægi

Gæta skal þess að sjúklingar sem eiga á hættu að verða fyrir vökvatapi, einkum aldraðir sjúklingar, fái nægjanlegan vökva.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og öldruðum sjúklingum

Brotthvarf acíklóvírs er um nýru og því þarf að minnka skammta af valacíklóvíri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Aldraðir sjúklingar eru líklegir til að vera með skerta nýrnastarfsemi og þarf því að hafa í huga hugsanlega þörf á minnkun skammta hjá þeim hópi sjúklinga. Bæði aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eiga frekar á hættu að fá aukaverkanir á taugar og skal fylgjast náið með vísbendingum um slík áhrif. Í þeim tilvikum sem greint hefur verið frá gengu áhrifin yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Notkun stórra skammta af valacíklóvíri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og við lifrarígræðslu
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun stórra skammta af valacíklóvíri (4.000 mg eða meira á dag) hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á notkun valacíklóvírs við lifrarígræðslu og því skal gæta varúðar við gjöf skammta yfir 4.000 mg hjá þessum sjúklingum.

Notkun gegn ristli

Fylgjast skal náið með svörun, sérstaklega hjá ónæmisbældum sjúklingum. Íhuga skal meðferð með veirusýkingalyfjum í bláæð þegar svörun við meðferð til inntöku er talin ófullnægjandi.

Sjúklingar með ristil með fylgikvillum, þ.e. þar sem einkenni koma fram frá innnyflum (visceral involvement), sjúklingar með dreifðan ristil, hreyfitaugakvilla (motor neuropathies), heilabólgu og fylgikvilla í heila, skulu fá meðferð með veirusýkingalyfjum í bláæð.

Að auki skulu ónæmisbældir sjúklingar með ristil á augnsvæði, eða þeir sem eru í mikilli hættu á að sjúkdómurinn dreifist út eða berist í innri líffæri, fá meðferð með veirusýkingalyfjum í bláæð.

Smit af völdum kynfæraherpes

Sjúklingum skal ráðlagt að forðast kynmök þegar einkenni eru til staðar, jafnvel þótt meðferð með veirusýkingalyfi sé hafin. Meðan á bældandi meðferð með veirusýkingalyfi stendur dregur marktækt úr tíðni veirusmits. Hins vegar er enn möguleiki á smiti. Til viðbótar við meðferð með valacíklóvíri er því mælt með að sjúklingar gæti öryggis í kynlífi.

Notkun gegn augnsýkingum af völdum herpes simplex

Fylgjast skal náið með svörun hjá þessum sjúklingum. Íhuga skal meðferð með veirusýkingalyfi í bláæð þegar ólíklegt er að lyf til inntöku nægi.

Notkun gegn cýtómegalóveirusýkingum

Niðurstöður varðandi verkun valacíklóvírs, frá líffæraígræðslusjúklingum (~200) í mikilli hættu á að fá sjúkdóm af völdum cýtómegalóveiru (t.d. gjafi cýtómególveiru-jákvæður/þegi cýtómegalóveiru-neikvæður eða örvandi meðferð með antitymócýtblóbúlíni), benda til þess að valacíklóvír skuli einungis notað hjá þessum sjúklingum þegar öryggisatriði útiloka notkun valgancíklóvírs eða gancíklóvírs.

Stórir skammtar af valacíklóvíri, eins og þörf er á í fyrirbyggjandi meðferð við cýtómegalóveirusýkingum, geta leitt til hærri tíðni aukaverkana, þ. á .m. vandamála í miðtaugakerfi, en fram hefur komið með minni skömmtum gefnum vegna annarra ábendinga (sjá kafla 4.8). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi og skammtar aðlagðir til samræmis (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar við notkun valacíklóvírs samhliða lyfjum sem hafa eiturvekanir á taugar, einkum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi er nauðsynlegt. Þetta á við samhliðagjöf amínóglýkósíða, lífrænna platínusambanda, skuggaefna sem innihalda jöð, metótrexats, penatmidíns, foskarnets, ciklósporíns og takrólímus.

Acíklóvír er aðallega skilið út óbreytt í þvagi vegna virkrar seytingar í nýrnapiplum. Eftir gjöf 1.000 mg af valacíklóvíri draga címetidín og próbenesíð úr nýrnaúthreinsun acíklóvírs og auka AUC fyrir acíklóvír um annars vegar 25% og hins vegar 45%, með því að bæla virka seytingu á acíklóvíri í nýrnapiplum. Címetidín og próbenesíð tekin ásamt valacíklóvíri juku AUC fyrir acíklóvír

um u.þ.b. 65%. Önnur lyf (þ.m.t. t.d. tenófóvír) gefin samhliða, sem keppa við eða hindra virka seytingu í nýrnáplum, geta aukið þéttni acíklóvírs með þessum hætti. Á sambærilegan hátt getur gjöf valacíklóvírs aukið þéttni lyfs í plasma sem gefið er samhliða.

Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum fá meiri útsetningu af acíklóvír vegna valacíklóvír (t.d. við skammta vegna meðferðar við ristli eða til að fyrirbyggja sýkingar af völdum cytómegalóveiru) við gjöf samhliða lyfjum sem hindra virka seytingu í nýrnáplum.

Sést hefur aukning á AUC í plasma fyrir acíklóvír og óvirkt umbrotsefni mýkófénólatmófetíls, ónæmisbælandi lyfs sem notað er hjá líffæraþegum, þegar lyfin eru gefin samtímis. Engin breyting hefur sést á hámarksþéttni eða AUC við gjöf valacíklóvírs samhliða mýkófénólatmófetíli hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Takmörkuð reynsla er af notkun þessarar samsetningar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar um notkun valacíklóvírs á meðgöngu og miðlungi miklar upplýsingar um notkun acíklóvírs á meðgöngu liggja fyrir úr meðgönguskrá (sem hafa skráð útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir valacíklóvíri, 111, þar af 29 á fyrsta þriðjungi meðgöngu, eða fyrir acíklóvíri til inntöku eða í bláæð (virku umbrotsefni valacíklóvírs), 1.246, þar af 756 á fyrsta þriðjungi meðgöngu) og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, benda hvorki til þess að það sé vansköpunarvaldur né hafi eiturverkanir á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir sýna ekki eiturverkanir á æxlun af völdum valacíklóvírs (sjá kafla 5.3). Valacíklóvír skal einungis nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur af meðferðinni vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Acíklóvír, sem er aðalumbrotsefni valacíklóvírs, skilst út í brjóstamjólk. Hins vegar er ekki búist við áhrifum á brjóstmýlkingu við lækningalega skammta af valacíklóvíri, þar sem skammturinn sem barnið fær er innan við 2% af lækningalegum skammti af acíklóvíri í bláæð vegna meðferðar við herpes hjá nýburum (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar þegar valacíklóvír er notað hjá konum með barn á brjósti og það skal eingöngu notað þegar klínísk ábending er fyrir hendi.

Frjósemi

Valacíklóvír hafði ekki áhrif á frjósemi hjá rottum sem fengu lyfið til inntöku. Við stóra skammta af acíklóvíri, fram hjá meltingarvegi, hefur visnun í eistum og sáðfrumnabrestur sést hjá rottum og hundum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar með valacíklóvíri á frjósemi hjá mönnum en engar breytingar í fjölda sæðisfrumna, hreyfanleika eða útliti komu fram hjá 20 sjúklingum eftir daglega meðferð í 6 mánuði með 400 til 1.000 mg af acíklóvíri.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstur valacíklóvírs þegar hæfni sjúklings til akstur eða notkunar véla er metin. Ennfremur er ekki hægt að segja fyrir um skaðleg áhrif á slíka hæfni út frá lyfjafræðilegum eiginleikum virka efnisins.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá vegna minnst einnar ábendingar hjá sjúklingum í meðferð með valacíklóvír í klínískum rannsóknum eru höfuðverkur og ógleði.

Alvarlegri aukaverkanir, svo sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, bráð nýrnabilun, taugatruflanir og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4) eru ræddar nánar í öðrum hlutum kaflans.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar á eftirfarandi hátt samkvæmt líffæraflokkum og tíðni.

Eftirfarandi tíðniflokkar eru notaðir við flokkun aukaverkana:

Mjög algengar	$\geq 1/10$,
Algengar	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Sjaldgæfar	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Mjög sjaldgæfar	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Koma örsjaldan fyrir	$< 1/10.000$
Tíðni ekki þekkt	ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum hafa verið notaðar til að meta tíðni aukaverkana ef rannsóknirnar bentu til tengsla við valacíklóvír.

Fyrir aukaverkanir sem fram komu eftir markaðssetningu lyfsins en sáust ekki í klínískum rannsóknum var varfærnasta áætlaða gildið („þriggja skipta reglan“, (rule of three)) notað við tíðniflokkunina. Fyrir aukaverkanir sem taldar voru tengjast valacíklóvíri eftir að þær komu fyrir í framhaldi af markaðssetningu lyfsins og sáust einnig í klínískum rannsóknum, var rannsóknartíðnin notuð við tíðniflokkunina. Öryggisupplýsingar úr klínískum rannsóknum byggjast á 5.855 einstaklingum sem útsettir voru fyrir valacíklóvíri í klínískum rannsóknum vegna mismunandi ábendinga (meðferð við ristli, meðferð/bæling á kynfæraherpes og meðferð við áblæstri).

Gögn úr klínískum rannsóknum

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði

Eftir að lyfið kom á markað

Tafla 2: EFTIR AÐ LYFIÐ KOM Á MARKAÐ

mjög algengar	algengar	sjaldgæfar	mjög sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				
		Hvítkornafæð, blóðflagnafæð (hvítkornafæð hefur aðallega verið tilgreind hjá ónæmisbældum sjúklingum).		
Ónæmiskerfi				
			Bráðaofnæmi	
Geðræn vandamál og taugakerfi*				
	Sundl	Rugl, ofskynjanir, skert meðvitund, skjálfti, órósemi	Hreyfiglöp, tormæli, krampar, heilakvilli, dá, geðræn einkenni, óráð	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
		Mæði		

Meltingarfæri				
	Uppköst, niðurgangur	Óþægindi í kviðarholi		
Lifur og gall				
		Afturkræf hækkun á lifrarprófum (t.d. bílírúbín, lifrarendím)		
Húð og undirhúð				
	Útbrot, þ.m.t. ljósnæmi, kláði	Ofsakláði	Ofsabjúgur	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4)
Nýru og þvaggfæri **				
		Nýrnavekur, blóðmiga (oft ásamt öðrum einkennum frá nýrum)	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun (einkum hjá öldruðum sjúklingum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá hærri skammta en ráðlagðir eru)	Millivefsbólga í nýrnápíplum

* Aukaverkanir á taugar, stundum alvarlegar, hafa verið tengdar heilakvilla og eru m.a. rugl, órósemi (agitation), krampar, ofskeyningar og dá. Þessar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka og koma venjulega fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða aðra undirliggjandi þætti (sjá kafla 4.4).
Hjá líffæraþegum sem fengið hafa stóra skammta (8.000 mg á dag) af valacíklóvíri til varnar gegn sýkingum af völdum cytómegalóveiru, komu áhrif á taugar oftast fram en við minni skammta sem notaðir eru við öðrum ábendingum.

**Nýrnavekur getur hugsanlega tengst nýrnabilun. Einnig hefur verið greint frá útfellingu acíklóvírkristalla í nýrum. Tryggja skal fullnægjandi vökvainntöku meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar varðandi sérstaka sjúklingahópa

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi, smáæðablóðlýsublóðleysi og blóðflagnafæð (stundum samtímis), hjá mjög ónæmisbældum fullorðnum sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með langt genginn HIV-sjúkdóm, sem fá stóra skammta (8.000 mg á dag) af valacíklóvíri í lengri tíma í klínískum rannsóknum. Þetta hefur einnig sést hjá sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir með valacíklóvíri en hafa sömu undirliggjandi þætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar

Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun og einkennum frá taugakerfi þ. á m. rugli, ofskynjunum, æsingi, skertri meðvitund og dáí, hjá sjúklingum sem hafa fengið of stóra skammta af valacíklóvíri. Ógleði og uppköst geta líka komið fyrir. Gæta skal varúðar til að koma í veg fyrir ofskömmun af slysi. Í mörgum af þeim tilfellum sem upp hafa komið var um að ræða sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða aldraða, sem fengu endurtekið of stóra skammta, þar sem skammtar voru ekki minnkaðir á viðeigandi hátt.

Meðferð

Fylgjast þarf vel með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um eiturvefkanir. Blóðskilun flýtur verulega brotthvarfi acíklóvírs úr blóðinu og gæti því komið til greina við ofskömmun, sem veldur einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Veirulyf til altækrar notkunar.

Flokkun eftir verkun: Núkleósíðar og núkleótíðar að undanskildum bakritahemlum
ATC-flokkur: J05AB11

Verkunarháttur

Valacíklóvír, sem er veirusýkingalyf, er L-valínester acíklóvírs. Acíklóvír er púrín (gúanín)-núkleósíðahliðstæða.

Valacíklóvír er umbrotið hratt og nær algjörlega í acíklóvír og valín hjá mönnum, líklega fyrir tilstilli ensíms sem kallað hefur verið valacíklóvírhýdrólasi.

Acíklóvír er sértækur hemill á herpesveirur með virkni *in vitro* gegn herpes simplex-veirum (HSV) af gerð 1 og 2, varicella zoster-veiru (VZV), cýtómegalóveiru (CMV), Ebstein-Barr-veiru (EBV) og herpesveiru-6 í mönnum (HHV-6). Eftir fosfórun í virkt þrífosfat hindrar acíklóvír framleiðslu á DNA í herpesveirum.

Fyrsta skref fosfórunar krefst sértæks veiruensíms. Þegar um er að ræða veirurnar herpes simplex, varicella zoster og Ebstein-Barr er það týmídínkínasi veirunnar, sem er einungis til staðar í veirusýktum frumum. Sértækni er viðhaldið hjá cýtómegalóveiru þar sem fosfórun verður a.m.k. að hluta fyrir tilstilli fosfótransferasaerfðaefnisins UL97. Það að virkjun acíklóvírs krefst ensíms sem einungis er að finna í tilteknum veirum útskýrir að stórum hluta sértækni lyfsins.

Fosfórunarferlinu lýkur (einfofati breytt í þrífosfat) fyrir tilstilli frumukínasa.

Acíklóvírþrífosfat keppir við og hindrar þannig DNA-pólýmerasa veirunnar og innlimun þessarar núkleósíðahliðstæðu leiðir óhjákvæmilega til keðjuofs og stöðvunar á DNA-framleiðslu veirunnar og kemur í veg fyrir fjölgun hennar.

Lyfhrif

Ónæmi fyrir acíklóvíri stafar venjulega af svipgerð sem skortir týmídínkínasa, sem leiðir til veiru sem á erfitt uppdráttar í náttúrulegum hýsli. Greint hefur verið frá skertu næmi fyrir acíklóvíri sem orsakast af óljósum breytingum á annað hvort týmídínkínasa eða DNA-pólýmerasa veirunnar.

Meinvirkni slíkra afbrigða er svipuð og hjá villigerð veirunnar.

Rannsóknir á herpes simplex-veiru og varicella zoster-veiru, ræktuðum úr sjúklingum sem fengið hafa meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð með acíklóvíri, hafa leitt í ljós að veirur með skert næmi fyrir acíklóvíri eru afar sjaldgæfar hjá einstaklingum með eðlilegt ónæmiskerfi og þær finnast sjaldan hjá mjög ónæmisbældum einstaklingum, t.d. líffæra- eða beinmergsþegum, sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð og HIV-smituðum einstaklingum.

Klínísk verkun og öryggi

Veirusýkingar af völdum varicella zoster

Valacíklóvír flýtir fyrir verkjastillingu: Það styttr tímamann og lækkar hlutfall sjúklinga sem fá verki tengda ristli, þ.m.t. bráða taugahvot og hjá sjúklingum eldri en 50 ára, einnig taugahvot í framhaldi af herpessýkingu. Valacíklóvír dregur úr hættu á fylgikvillum í augum af völdum ristils á augnsvæði.

Meðferð með innrennsli í bláæð er almennt talin hefðbundin til meðferðar við ristli hjá ónæmisbældum sjúklingum; hins vegar benda takmarkaðar upplýsingar til klíníks ávinnings af notkun valacíklóvírs í meðferð við veirusýkingum af völdum varicella zoster (ristils) hjá ákveðnum ónæmisbældum einstaklingum, þ.m.t. þeim sem eru með krabbamein í líffæri, HIV, sjálfsofnæmissjúkdóma, eitlaæxli, hvítblæði og stofnfrumuígræðslu.

Veirusýkingar af völdum herpes simplex

Valacíklóvír skal gefið við augnsýkingum af völdum herpes simplex samkvæmt viðeigandi meðferðarleiðbeiningum.

Rannsóknir á notkun valacíklóvírs við meðferð og bælingu á kynfæraherpes fóru fram hjá sjúklingum sem voru samtímis með veirusýkingar af völdum HIV og herpes simplex og með miðgildi fyrir $CD4 > 100$ frumur/mm³. Valacíklóvír 500 mg tvisvar á dag gaf betri árangur en 1.000 mg einu sinni á dag, við bælingu á endurteknum sýkingum með einkennum. Valacíklóvír 1.000 mg tvisvar á dag, við meðferð á endurteknum sýkingum, var sambærilegt við acíklóvír 200 mg fimm sinnum á dag, hvað varðar tímalengd herpessýkingar. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á valacíklóvíri hjá mjög ónæmisbældum einstaklingum.

Sýnt hefur verið fram á verkun valacíklóvírs við meðferð annarra veirusýkinga af völdum herpes simplex í húð. Valacíklóvír hefur sýnt verkun við meðferð áblásturs, slímbólgu vegna krabbameinslyfja- eða geislameðferðar, endurvirkjun herpes simplex-veirusýkingar vegna endurkomu í andliti og „gladiator“-herpes (veirusýking sem smitast við núning húðar við húð. Miðað við sögulega reynslu af notkun acíklóvírs, virðist valacíklóvír vera jafnvirkt og acíklóvír við meðferð regnbogaróðasóttar, herpesexems og herpessýkingar í fingrum (herpetic whitlow).

Sýnt hefur verið fram á að valacíklóvír dregur úr smithættu af völdum kynfæraherpes hjá fullorðnum með heilbriggt ónæmiskerfi, þegar það er tekið sem bælendi meðferð ásamt því að gæta öryggis í kynlífi. Tvíblind, lyfleysuviðmiðuð rannsókn var gerð hjá 1.484 gagnkynhneigðum, fullorðnum pörum með heilbriggt ónæmiskerfi þar sem annar aðilinn var sýktur af herpes simplex 2.

Niðurstöður sýndu að smithætta minnkaði marktækt: 75% (HSV-2-smit með einkennum), 50% (HSV-2-mótefnavending) og 48% (HSV-2-smit í heildina) fyrir valacíklóvír samanborið við lyfleysu. Meðal einstaklinga sem tóku þátt í undirransókn á veirulosun dró valacíklóvír marktækt úr veirulosun, um 73% borið saman við lyfleysu (sjá kafla 4.4 varðandi upplýsingar um minni smithættu).

Sýkingar af völdum cytómegalóveiru (sjá kafla 4.4)

Fyrirbyggjandi meðferð með valacíklóvíri gegn cytómegalóveiru, hjá einstaklingum sem fá líffæraígræðslu (nýra, hjarta), dregur úr tíðni bráðrar höfnunar, tækifærissýkinga og annarra herpesveirusýkinga (HSV, VZV). Engin rannsókn með beinum samanburði við valgancíklóvír hefur verið gerð til að skilgreina kjörmeðferð sjúklinga sem gangast undir líffæraígræðslu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Valacíklóvír er forlyf acíklóvírs. Aðgengi acíklóvírs frá valacíklóvíri er u.þ.b. 3,3 til 5,5 sinnum meira en áður hefur sést fyrir acíklóvír til inntöku. Valacíklóvír frásogast vel eftir inntöku og umbreytist hratt og nær algjörlega í acíklóvír og valín. Þessi umbreyting á sér líklega stað fyrir tilstilli ensíms sem hefur verið einangrað úr mannalífur og kallað hefur verið valacíklóvírhýdrólasi.

Aðgengi acíklóvírs eftir 1.000 mg af valacíklóvíri er 54% og minnkar ekki með fæðu.

Lyfjahlvörf valacíklóvírs eru ekki í réttu hlutfalli við skammtastærð. Hraði og umfang frásogs minnkar með stærri skammti, sem leiðir til minni en hlutfallslegrar hækkunar á C_{max} yfir lækningaskammtabilið og minna frásogs við skammta yfir 500 mg. Hér á eftir koma fram áætluð gildi fyrir lyfjahlvörf

acíklóvírs eftir staka skammta af 250 mg til 2.000 mg af valacíklóvíri hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Acíklóvír - lyfjahvarfabreytur		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1.000 mg (N=15)	2.000 mg (N=8)
C _{max}	míkróg/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	klst.	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	míkróg klst./ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = hámarksþéttni; T_{max} = tími að hámarksþéttni; AUC = flatarmál undir blóðþéttni-tímaferli. Gildi fyrir C_{max} og AUC tákna meðaltal ± staðalfrávik. Gildi fyrir T_{max} tákna miðgildi og bil.

Hámarksþéttni óbreytts valacíklóvírs í plasma er aðeins 4% af hámarksþéttni acíklóvírs, miðgildi frá inntöku er 30 til 100 mínútur og er við eða undir magngreinanlegum mörkum 3 klst. eftir inntöku. Lyfjahlutföll valacíklóvírs og acíklóvírs eru svipuð eftir staka og endurtekna skammta. Sýking af völdum herpes zoster, herpes simplex og HIV breyta lyfjahlutföllum valacíklóvírs og acíklóvírs ekki marktækt eftir inntöku á valacíklóvíri, borið saman við heilbrigða fullorðna einstaklinga. Hjá líffæraþegum sem fá 2.000 mg af valacíklóvíri fjórum sinnum á dag, er hámarksþéttni acíklóvírs sambærileg eða hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum sem fá sömu skammta. Áætluð dagleg AUC-gildi eru greinilega hærri.

Dreifing

Próteinbinding valacíklóvírs í plasma er mjög lítil (15%). Dreifing í heila- og mænuvökva, metin með AUC-hlutfalli heila- og mænuvökva/plasma, er óháð nýrnastarfsemi og var um 25% fyrir acíklóvír og umbrotsefnið 8-OH-ACV og um 2,5% fyrir umbrotsefnið CMMG.

Umbrot

Eftir inntöku umbreytist valacíklóvír í acíklóvír og L-valín með umbrotum við fyrstu umferð um þarma og/eða lifur. Acíklóvír umbrotnar að litlu leyti í umbrotsefni 9(karboxýmetoxý)metýlgúanín (CMMG) fyrir tilstilli alkóhól- og aldehyðdehýdrógenasa og í 8-hýdroxý-acíklóvír (8-OH-ACV) með aldehyðoxidasa. Um 88% af samanlagðri heildarútsetningu í plasma má rekja til acíklóvírs, 11% til CMMG og 1% til 8-OH-ACV. Hvorki valacíklóvír né acíklóvír eru umbrotin af cytókróm P450-ensímum.

Brotthvarf

Valacíklóvír er skilið út í þvagi, aðallega sem acíklóvír (yfir 80% af endurheimtum skammti) og umbrotsefni acíklóvírs, CMMG (um 14% af endurheimtum skammti). Umbrotsefnið 8-OH-ACV greinist aðeins í litlu magni í þvagi (< 2% af endurheimtum skammti). Innan við 1% af gefnum valacíklóvírskammti greinist í þvagi sem óbreytt lyf. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er helmingunartími brotthvarfs fyrir acíklóvír, eftir staka og endurtekna valacíklóvírskammta, um það bil 3 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf acíklóvírs tengist nýrnastarfsemi og útsætning fyrir acíklóvíri eykst með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi er meðalhelmingunartími brotthvarfs fyrir acíklóvír eftir gjöf valacíklóvírs um 14 klst., samanborið við um 3 klst. þegar nýrnastarfsemi er eðlileg (sjá kafla 4.2).

Útsætning fyrir acíklóvíri og umbrotsefnunum CMMG og 8-OH-ACV í plasma og heila- og mænuvökva var metin við jafnvægi eftir endurtekna gjöf valacíklóvírskammta hjá 6 einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (meðalkreatínínúthreinsun 111 ml/mín., á bilinu 91-144 ml/mín.) sem fengu 2.000 mg á 6 klst. fresti og 3 einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (meðalkreatínínúthreinsun 26 ml/mín., á bilinu 17-31 ml/mín.) sem fengu 1.500 mg á 12 klst. fresti. Að meðaltali var þéttni acíklóvírs 2 sinnum hærri, CMMG 4 sinnum hærri og 8-OH-ACV 5-6 sinnum

hærri, í plasma og heila- og mænuvökva, við verulega skerðingu á nýrnastarfsemi miðað við eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf benda til að skerðing á lifrarstarfsemi minnki hraða umbreytingar valacíklóvírs í acíklóvír, en ekki umfang umbreytingarinnar. Helmingunartími acíklóvírs verður ekki fyrir áhrifum.

Barnshafandi konur

Rannsóknir á lyfjahvörfum valacíklóvírs og acíklóvírs seint á meðgöngu benda ekki til að meðganga hafi áhrif á lyfjahvörf valacíklóvírs.

Flutningur yfir í brjóstamjólk

Eftir inntöku 500 mg skammts af valacíklóvíri var hámarksþéttni (C_{max}) acíklóvírs í brjóstamjólk á bilinu 0,5 til 2,3 sinnum sambærileg þéttni acíklóvírs í sermi móður. Miðgildi fyrir acíklóvírþéttni í brjóstamjólk var 2,24 míkrog/ml (9,95 míkromól/l). Við 500 mg skammt af valacíklóvíri, tvisvar á dag hjá móður, væri barn á brjósti útsett fyrir um 0,61 mg/kg/dag til inntöku. Helmingunartími brotthvarfs fyrir acíklóvír í brjóstamjólk var svipaður og í sermi. Óbreytt valacíklóvír greindist ekki í sermi móður, brjóstamjólk eða þvagi ungbarns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Valacíklóvír hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum við gjöf um munn.

Valacíklóvír reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif hjá rottum eða kaninum. Valacíklóvír er næstum að fullu umbrotið í acíklóvír. Gjöf acíklóvírs undir húð í alþjóðlega viðurkenndum prófum hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum eða kaninum. Í viðbótarannsóknum á rottum komu fram fósturskemmdir og eituráhrif á móður við skammta sem gefnir voru undir húð og leiddu til þéttni í plasma sem var 100 míkrog/ml (> 10 sinnum hærri en stakur 2.000 mg skammtur af valacíklóvíri hjá mönnum með eðlilega nýrnastarfsemi).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Póvídón

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Opadry White Y-5-7068:

Hýprómellósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 400

Hýprómellósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál þynnupakkningar.

HDPE töfluglös með innsigliðu LDPE loki.

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 3, 7, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90, 100 filmuhúðaðar töflur.

Töfluglös: 10, 30, 100, 250 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Sími 550 3300

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/063/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. febrúar 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. apríl 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. september 2023.