

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Valaciclovir Bluefish 500 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur valaciclovirhýdróklóríðeinhýdrat, sem jafngildir 500 mg af valacicloviri.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, hylkislaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur. Töflurnar eru ígreiptar með „V“ á annarri hliðinni og „500“ á hinn hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

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

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

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

Herpes simplex veirusýkingar (HSV)

Valaciclovir Bluefish 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 á endurteknum augnsýkingum af völdum herpes simplex (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.

### Cýtómegalóveirusýkingar (CMV)

Valaciclovir Bluefish er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar við sýkingum og sjúkdómi af völdum cýtómegalóveiru eftir líffæraígræðslu hjá fullorðnum og unglingum (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 um meðferð sem hafin er meira en 72 klst. eftir að ristilútbrot koma fram.

#### *Fullorðnir með eðlilegt ónæmiskerfi*

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

#### *Fullorðnir með bælt ónæmiskerfi*

Skammtur 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. Minnka skal skammt 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 hrúðurmyndun hefur orðið á sárum.

### Meðferð við herpes simplex veirusýkingum hjá fullorðnum og unglingum (≥12 ára)

#### *Fullorðnir og unglingar (≥12 ára) með eðlilegt ónæmiskerfi*

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

Við endurteknum sýkingum skal meðferðin vara í þrjá til fimm daga. Við frumsýkingu, sem getur 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 Bluefish 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 valaciclovir 2.000 mg tvisvar á dag í einn dag virk meðferð hjá fullorðnum og unglingum. Seinni skammtinn skal taka um 12 klst. (í fyrsta lagi 6 klst.) eftir að fyrri skammtur hefur verið tekinn. Minnka skal skammt 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 lengri meðferð. Meðferð skal hefja við fyrstu einkenni um áblástur (t.d. doða, kláða eða sviða).

#### *Fullorðnir með bælt ónæmiskerfi*

Skammtur við meðferð við veirusýkingum af völdum herpes simplex hjá ónæmisbældum fullorðnum einstaklingum er 1.000 mg tvisvar á dag í minnst 5 daga, eftir mat á því hversu alvarlegt klínískt ástand sjúklings er og ónæmisfræðilegri stöðu sjúklingsins. Við frumsýkingu, sem getur verið svæsnari, getur þurft að lengja meðferð í 10 daga. Hefja skal meðferð eins fljótt og hægt er. Minnka skal skammt 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 unglíngum (≥12 ára)*

*Fullorðnir og unglíngar (≥12 ára) með eðlilegt ónæmiskerfi*

Skammturinn er 500 mg af Valaciclovir Bluefish, sem taka skal einu sinni á dag. Hjá sumum sjúklingum, sem fá mjög tíðar endursýkingar (≥ 10/ári án meðferðar), getur virkað betur að taka 500 mg dagsskammt í tveimur aðskildum skömmtum (250 mg tvisvar á dag). Minnka skal skammt í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir). Meðferðina skal endurmeta eftir 6 til 12 mánaða meðferð.

*Fullorðnir með bælt ónæmiskerfi*

Skammturinn er 500 mg af Valaciclovir Bluefish tvisvar á dag. Minnka skal skammt 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 Valaciclovir Bluefish er 2.000 mg fjórum sinnum á dag og skal hefja notkun eins fljótt og hægt er eftir líffæraígræðslu. Minnka skal skammt samkvæmt kreatínínúthreinsun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Lengd meðferðar er yfirleitt 90 dagar, lengri meðferð getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum í verulegri áhættu.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið lagt mat á verkun Valaciclovir Bluefish hjá börnum yngri en 12 ára.

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Valaciclovir Bluefish er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Viðhalda skal nægjanlegri vökvagjöf. Minnka skal skammt af Valaciclovir Bluefish hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, eins og sýnt er í töflu 1 hér á eftir.

Sjúklingum í reglulegri blóðskilun skal gefa Valaciclovir Bluefish eftir að blóðskilun er lokið. Fylgjast skal náið með kreatínínúthreinsun, einkum á tímabilum þegar nýrnastarfsemi breytist hratt, t.d. strax eftir líffæraígræðslu. Aðlaga skal skammt Valaciclovir Bluefish samkvæmt niðurstöðunum.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir með 1.000 mg skammti af valcicloviri hjá fullorðnum sjúklingum sýna að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skorpulífur (hæfni lifrar til efnasamtenginga er til staðar). Upplýsingar um lyfjahlöndur hjá 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 stóra skammta (4.000 mg eða meira á dag).

Tafla 1: SKAMMTAADLÖGUN VEGNA SKERTRAR NÝRNASTARFSEMI

Ábending	Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Skammtur af valacicloviri <sup>a</sup>
Varicella-zoster veirusýkingar		
<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
Herpes simplex veirusýkingar		
<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
-ónæmibældir fullorðnir	≥30 <30	1.000 mg tvisvar á dag 1.000 mg einu sinni á dag
<i>Meðferð við áblæstri</i> há fullorðnum og unglungum með eðlilegt ónæmiskerfi (1-dags meðferðaráætlun valin)	≥50 31 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 <sup>b</sup> 250 mg einu sinni á dag
-ónæmibældir fullorðnir	≥30 <30	500 mg tvisvar á dag 500 mg einu sinni á dag
Sýkingar af völdum cýtómegalóveiru		
<i>Til að fyrirbyggja sýkingar af völdum cýtómegalóveiru</i> há líffæraþegum, fullorðnum og unglungum	≥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 á dag 1.500 mg tvisvar á dag 1.500 mg einu sinni á dag

<sup>a</sup> Há sjúklingum í reglulegri (intermittent) blóðskilun skal gefa skammtinn eftir blóðskilun, daginn sem blóðskilun fer fram.

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

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir valacicloviri, acicloviri eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Vökvajafnvægi

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

#### Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og öldruðum sjúklingum

Brotthvarf aciclovirs er um nýru og því þarf að minnka skammt af valacicloviri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Aldraðir sjúklingar eru líklegir til að vera með skerta nýrnastarfsemi og því þarf að hafa í huga hugsanlega þörf á minnkun skammts hjá þeim hópi sjúklinga. Bæði aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eiga frekar á hættu að fá aukaverkanir frá taugakerfi og skal fylgjast náið með vísbendingum um slík áhrif.

Í þeim tilvikum sem tilkynnt hefur verið um gengu áhrifin yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

#### Notkun stórra skammta af valacicloviri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og við lifrarígræðslu

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

#### Notkun við ristli

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

Sjúklingar með ristil með fylgikvillum, þ.e. þeir sem eru með vessablöðrur, dreifðan ristil, taugakvilla, heilabólgu og fylgikvilla í heila, skulu fá meðferð með veirusýkingalyfjum í æð.

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 æð.

#### Smit af völdum kynfæraherpes

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

#### Notkun við augnsýkingum af völdum herpes simplex

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

#### Notkun við cýtómegalóveirusýkingum

Niðurstöður varðandi verkun valaciclovirs, 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 antitymocyt glóbulini), benda til þess að einungis eigi að nota valaciclovir hjá þessum sjúklingum þegar öryggisatriði útiloka notkun valganciclovirs eða ganciclovirs.

Stórir skammtar af valacicloviri, eins og notaðir eru við 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 við þær (sjá kafla 4.2).

#### Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS):

Í tengslum við meðferð með valacicloviri hefur verið greint frá DRESS, sem getur við lífshættulegt eða banvænt. Við ávísun lyfsins skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast skal náið með húðviðbrögðum. Ef teikn og einkenni sem benda til DRESS koma fram skal stöðva meðferð með valacicloviri samstundis og íhuga skal aðra meðferð (ef við á). Ef DRESS kemur fram við notkun valaciclovirs má á engum tímapunkti hefja meðferð með valacicloviri að nýju hjá þeim sjúklingi.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Gæta skal varúðar við notkun valaciclovirs samhliða lyfjum sem hafa eiturverkun 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, methotrexats, pentamidins, foscarnets, ciclosporins og tacrolimus.

Brotthvarf aciclovirs er aðallega óbreytt í þvagi vegna virkrar seytingar í nýrnarpíplum. Eftir gjöf 1.000 mg af valacicloviri draga cimetidin og probenecid úr nýrnaúthreinsun aciclovirs og auka AUC fyrir aciclovir um annars vegar 25% og hins vegar 45%, með því að bæla virka seytingu á acicloviri í nýrnarpíplum. Cimetidin og probenecid tekin ásamt valacicloviri juku AUC fyrir aciclovir um u.þ.b. 65%. Önnur lyf (t.d. tenofovir) gefin samhliða, sem keppa við eða hindra virka seytingu í nýrnarpíplum, geta aukið þéttni aciclovirs með þessum hætti. Á sama hátt getur gjöf valaciclovirs aukið þéttni lyfs í plasma sem gefið er samhliða.

Hjá sjúklingum sem eru verulega útsettir fyrir valacicloviri (t.d. við skammta vegna meðferðar við ristli eða til að fyrirbyggja sýkingar af völdum cytómegalóveiru) þarf að gæta varúðar við samhliða-gjöf lyfja sem hindra virka seytingu í nýrnarpíplum.

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

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar um notkun valaciclovirs á meðgöngu og miðlungi miklar upplýsingar um notkun aciclovirs á meðgöngu liggja fyrir úr meðgönguskráum (sem hafa skráð útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir valacicloviri, 111 meðgöngur, þar af 29 á fyrsta þriðjungi meðgöngu; eða fyrir acicloviri til inntöku eða í æð (virku umbrotsefni valaciclovirs), 1246 meðgöngur, þar af 756 á fyrsta þriðjungi meðgöngu) og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, benda hvorki til þess að það sé vansköpunarvaldur né hafi eiturverkun á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir sýna ekki eiturverkun á æxlun af völdum valaciclovirs (sjá kafla 5.3). Valaciclovir skal einungis nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

##### Brjóstgjöf

Aciclovir, sem er aðalumbrotsefni valaciclovirs, skilst út í brjóstamjólk. Hins vegar er ekki búist við áhrifum á brjóstmylkinga við ráðlagða skammta af valacicloviri, þar sem skammturinn sem barnið fær er innan við 2% af ráðlögðum skammti af acicloviri í æð vegna meðferðar við herpes hjá nýburum (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar þegar valaciclovir er notað hjá konum með barn á brjósti og það skal eingöngu notað þegar klínísk ábending er fyrir hendi.

##### Frjósemi

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

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstur Valaciclovir Bluefish 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 tilkynnt hefur verið um vegna minnst einnar ábendingar hjá sjúklingum í meðferð með valacicloviri í klínískum rannsóknum eru höfuðverkur og ógleði.

Alvarlegri aukaverkanir, svo sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/ blóðlýsupvageitrunarheilkenni, bráð nýrnabilun og taugatruflanir, 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	$< 1/10.000$

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

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 valacicloviri 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 valacicloviri í klínískum rannsóknum vegna mismunandi ábendinga (meðferð við ristli, meðferð/bæling á kynfæraherpes og meðferð við áblæstri).

#### Klínískar rannsóknir

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur.

##### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði.

#### Eftir markaðssetningu

##### Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hvítkornafæð, blóðflagnafæð.  
Hvítkornafæð hefur aðallega verið tilkynnt hjá ónæmisbældum sjúklingum.

##### Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi.

##### Geðræn vandamál og taugakerfi

Algengar: Sundl  
Sjaldgæfar: Rugl, ofskynjanir, skert meðvitund, skjálfti, æsingur.  
Mjög sjaldgæfar: Hreyfiglöp, tormæli, krampar, heilakvilli, dá, geðrofseinkenni, óráð.

Aukaverkanir frá taugakerfi, stundum alvarlegar, hafa verið tengdar heilakvilla og eru m.a. rugl, æsingur, krampar, ofskynjanir 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 fá stóran skammt (8000 mg á dag) af Valaciclovir Bluefish, til varnar gegn sýkingum af völdum cytómegalóveiru, komu áhrif frá taugakerfi oftast fram en við minni skammta sem notaðir eru við öðrum ábendingum.

##### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði.

### Meltingarfæri

Algengar: Uppköst, niðurgangur.  
Sjaldgæfar: Óþægindi í kviðarholi.

### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Tímabundin hækkun á lifrarprófum (t.d. bilirúbín, lifraensím).

### Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, þ.m.t. ljósnæmi, kláði.  
Sjaldgæfar: Ofsakláði.  
Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisbjúgur.  
Tíðni ekki þekkt: Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4).

### Nýru og þvaggfæri

Sjaldgæfar: Nýrnaverkur, blóðmiga (oft í tengslum við önnur nýrnaeinkenni).  
Mjög sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun (einkum hjá öldruðum sjúklingum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá stærri skammta en ráðlagðir eru).

Nýrnaverkur getur hugsanlega tengst nýrnabilun.

Einnig hefur verið tilkynnt um útfellingu aciclovirkristalla í nýrum. Tryggja skal fullnægjandi vökvainntöku meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

### Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Tilkynnt hefur verið um skerta nýrnastarfsemi, smáæðablóðlýsublóðleysi og blóðflagnafæð (stundum samtímis) hjá mjög ónæmisbældum fullorðnum sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með langt genginn HIV-sjúkdóm, sem fá stóran skammt (8000 mg á dag) af valacicloviri í lengri tíma í klínískum rannsóknum. Þetta hefur einnig sést hjá sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir með valacicloviri 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni og vísbendingar

Tilkynnt hefur verið um bráða nýrnabilun og einkenni frá taugakerfi, þ. á m. rugl, ofskynjanir, æsing, skerta meðvitund og dá, hjá sjúklingum sem hafa fengið of stóran skammt af valacicloviri. 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 stóran skammt, þar sem skammtur var ekki minnkaður á viðeigandi hátt.

### Meðferð

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**



## 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Núkleósíð og núkleótíð að undanskildum bakritahemlum,  
ATC-flokkur: J05A B11

### Verkunarháttur

Valaciclovir, sem er veirusýkingalyf, er L-valínester aciclovirs. Aciclovir er púrín (gúanín)-núkleósíðahliðstæða.

Valaciclovir er umbrotið hratt og nær algjörlega í aciclovir og valín hjá mönnum, líklega fyrir tilstilli ensíms sem kallað hefur verið valaciclovirhýdrólasi.

Aciclovir er sértækur hemill á herpesveirur með virkni *in vitro* gegn herpes simplex veirum (HSV) af gerð 1 og 2, varicella-zoster veiru (VZV), cytómegalóveiru (CMV), Ebstein-Barr veiru (EBV) og herpesveiru-6 í mönnum (HHV-6). Eftir fosfórun í virkt þrífosfat hindrar aciclovir 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 tímídínkínasi (TK) veirunnar, sem er einungis til staðar í veirusýktum frumum. Sértækni er viðhaldið hjá cytómegalóveiru þar sem fosfórun verður a.m.k. að hluta fyrir tilstilli fosfótransferasa erfðaefnisins UL97. Það að virkjun aciclovirs krefst ensíms sem einungis er að finna í tilteknum veirum útskýrir að stórum hluta sértækni lyfsins.

Fosfórunarferlinu lýkur (einfosfati breytt í þrífosfat) fyrir tilstilli frumukínasa. Aciclovirþrífosfat keppir við og hindrar þannig DNA-pólýmerasa veirunnar og innlimun þessarar núkleósíðahliðstæðu leiðir óhjákvæmilega til keðjurofs og stöðvunar á DNA-framleiðslu veirunnar og kemur í veg fyrir fjölgun hennar.

### Lyfhrif

Ónæmi fyrir acicloviri stafar venjulega af arfgerð sem skortir tímídínkínasa, sem leiðir til veiru sem á erfitt uppdráttar í náttúrulegum hýsli. Greint hefur verið frá skertu næmi fyrir acicloviri sem orsakast af óljósum breytingum á annað hvort tímídínkínasa 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 acicloviri, hafa leitt í ljós að veirur með skert næmi fyrir acicloviri 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.

### **Klínískar rannsóknir**

#### Veirusýkingar af völdum varicella-zoster

Valaciclovir flýtir fyrir verkjastillingu: Það styttrir tímann 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 herpesýkingu. Valaciclovir dregur úr hættu á fylgikvillum í augum af völdum ristils á augnsvæði.

Meðferð með innrennsli í æð er almennt talin hefðbundin meðferð við ristli hjá ónæmisbældum sjúklingum. Hins vegar benda takmarkaðar upplýsingar til klíníksks ávinnings af notkun valaciclovirs í meðferð við veirusýkingum af völdum varicella-zoster (ristils) hjá ákveðnum ónæmisbældum einstaklingum, þ.m.t. þeim sem eru með krabbamein í líffæri, HIV, sjálfsofnæmissjúkdóm, eitlaexli, hvítblæði og stofnfrumuígærðslu.

### Veirusýkingar af völdum herpes simplex

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

Rannsóknir á notkun valaciclovirs við meðferð og bælingu á kynfæraherpes voru gerðar hjá sjúklingum sem voru samtímis með veirusýkingar af völdum HIV og herpes simplex og með miðgildi fyrir  $CD4 > 100$  frumur/mm<sup>3</sup>. Valaciclovir 500 mg tvisvar á dag gaf betri árangur en 1.000 mg einu sinni á dag, við bælingu á endurteknum sýkingum með einkennum. Valaciclovir 1.000 mg tvisvar á dag, við meðferð á endurteknum sýkingum, var sambærilegt við aciclovir 200 mg fimm sinnum á dag, hvað varðar tímalengd herpessýkingar. Ekki hafa verið gerðar rannsóknar á valacicloviri hjá mjög ónæmisbældum einstaklingum.

Sýnt hefur verið fram á verkun valaciclovirs við meðferð annarra veirusýkinga af völdum herpes simplex í húð. Valaciclovir hefur sýnt verkun við meðferð áblásturs, slím bólgu vegna krabbameinslyfja- eða geislameðferðar, endurvirkjun herpes simplex veirusýkingar vegna endurkomu í andliti og „gladiator“-herpes (veirusýking sem smitast við núning húðar við húð, í andliti, líkama eða útlimum, t.d. hjá íþróttamönnum). Miðað við sögulega reynslu af notkun aciclovirs, virðist valaciclovir vera jafnvirkt og aciclovir við meðferð regnbogaróðasóttar, herpes exems og herpessýkingar í fingrum (herpetic whitlow).

Sýnt hefur verið fram á að valaciclovir 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 þörum 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 valaciclovir samanborið við lyfleysu. Meðal einstaklinga sem tóku þátt í undirrannsókn á veirulosun dró valaciclovir marktækt úr veirulosun, um 73% samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.4 varðandi upplýsingar um minni smithættu).

### Sýkingar af völdum cytómegalóveiru (sjá kafla 4.4)

Fyrirbyggjandi meðferð með valacicloviri 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 valaciclovir hefur verið gerð til að skilgreina kjörmeðferð sjúklinga sem gangast undir líffæraígræðslu.

## **5.2 Lyfjahlörf**

### Frásög

Valaciclovir er forlyf aciclovirs. Aðgengi aciclovirs frá valacicloviri er u.þ.b. 3,3 til 5,5 sinnum meira en áður hefur sést fyrir aciclovir til inntöku. Valaciclovir frásogast vel eftir inntöku og umbreytist hratt og nær algjörlega í aciclovir og valín. Þessi umbreyting á sér líklega stað fyrir tilstilli ensíms sem hefur verið einangrað úr mannalífur og kallað hefur verið valaciclovirhýdrólasi. Aðgengi aciclovirs eftir 1.000 mg af valacicloviri er 54% og minnkar ekki með fæðu. Lyfjahlörf valaciclovirs 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 lyfjahlörf aciclovirs eftir staka skammta af 250 mg til 2.000 mg af valacicloviri hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

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

C<sub>max</sub> = hámarksþéttni; T<sub>max</sub> = tími að hámarksþéttni; AUC = flatarmál undir blóðþéttni-tímaferli. Gildi fyrir C<sub>max</sub> og AUC tákna meðaltal ± staðalfrávik. Gildi fyrir T<sub>max</sub> tákna miðgildi og bil.

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

### Dreifing

Próteinbinding valaciclovirs 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 aciclovir og umbrotsefnið 8-hýdroxý-aciclovir (8-OH-ACV) og um 2,5% fyrir umbrotsefnið 9(karboxýmetoxý)metýlgúanín (CMMG).

### Umbrot

Eftir inntöku umbreytist valaciclovir í aciclovir og L-valín með umbrotum við fyrstu umferð um þarma og/eða lifur. Aciclovir umbrotnar að litlu leyti í umbrotsefnið 9(karboxýmetoxý)metýlgúanín (CMMG) fyrir tilstilli alkóhól- og aldehyðdehydrógenasa og í 8-hýdroxý-aciclovir (8-OH-ACV) með aldehyðoxidasa.

Um 88% af samanlagðri heildarútsetningu í plasma má rekja til aciclovirs, 11% til CMMG og 1% til 8-OH-ACV. Hvorki valaciclovir né aciclovir eru umbrotin af cytochrom P450-ensínum.

### Brotthvarf

Brotthvarf valaciclovirs er í þvagi, aðallega sem aciclovir (yfir 80% af endurheimtum skammti) og umbrotsefni aciclovirs, 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 skammti valaciclovirs greinist í þvagi sem óbreytt lyf. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er helmingunartími brotthvarfs fyrir aciclovir, eftir staka og endurtekna skammta valaciclovirs, um það bil 3 klst.

### **Sérstakir sjúklingahópar**

#### Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf aciclovirs tengist nýrnastarfsemi og útsetning fyrir acicloviri eykst með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi er meðalhelmingunartími brotthvarfs fyrir aciclovir eftir gjöf valaciclovirs um 14 klst., samanborið við um 3 klst. þegar nýrnastarfsemi er eðlileg (sjá kafla 4.2).

Útsetning fyrir acicloviri og umbrotsefnunum CMMG og 8-OH-ACV í plasma og heila- og mænuvökva var metin við jafnvægi eftir endurtekna gjöf valaciclovirskammta hjá 6 einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (meðal kreatínínúthreinsun 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 (meðal kreatínínúthreinsun 26 ml/mín., á bilinu 17-31 ml/mín.) sem fengu 1.500 mg á 12 klst. fresti.

Að meðaltali var þéttni aciclovirs 2 sinnum meiri, CMMG 4 sinnum meiri og 8-OH-ACV 5-6 sinnum meiri, í plasma og heila- og mænuvökva, við verulega skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf benda til að skerðing á lifrarstarfsemi minnki hraða umbreytingar valaciclovirs í aciclovir, en ekki umfang umbreytingarinnar. Helmingunartími aciclovirs verður ekki fyrir áhrifum.

#### Barnshafandi konur

Rannsóknir á lyfjahvörfum valaciclovirs og aciclovirs seint á meðgöngu benda ekki til að meðganga hafi áhrif á lyfjahvörf valaciclovirs.

#### Flutningur yfir í brjóstamjól

Eftir inntöku 500 mg skammts af valacicloviri var hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) aciclovirs í brjóstamjól á bilinu 0,5 til 2,3 sinnum sambærileg þéttni aciclovirs í sermi móður. Miðgildi fyrir aciclovirþéttni í brjóstamjól var 2,24 míkrog/ml (9,95 míkromól/l). Við 500 mg skammt af valacicloviri tvisvar á dag hjá móður væri barn á brjósti útsett fyrir um 0,61 mg/kg/dag til inntöku. Helmingunartími brotthvarfs fyrir aciclovir í brjóstamjól var svipaður og í sermi.

Öbreytt valaciclovir greindist ekki í sermi móður, brjóstamjól 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 erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

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

Valaciclovir reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif hjá rottum eða kanínum. Valaciclovir er næstum að fullu umbrotið í aciclovir. Gjölf aciclovirs undir húð í alþjóðlega viðurkenndum prófum hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum eða kanínum. Í viðbótarrannsóknum 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 stærri en stakur 2.000 mg skammtur af valacicloviri hjá mönnum með eðlilega nýrnastarfsemi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **Töflukjarni**

Örkristallaður sellulósi (E460)  
Krospóvídón (E1202)  
Póvídón (E1201)  
Magnesíumsterat (E470b)

#### **Filmuhúð**

Títantvíoxíð (E171)  
Hýprómellósi 3cP (E464)  
Hýprómellósi 6cP (E464)  
Makrógól 400  
Pólýsorbit 80 (E433)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

4, 6, 10, 24, 30, 42, 80, 84, 90 og 112 töflur í glærum PVC/PVdC-ál þynnupakkingum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Stockholm  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/14/037/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. apríl 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

26. júní 2020.