

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valaciclovir Sandoz 500 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valaciclovir Sandoz 500 mg: Yksi tabletti sisältää 556,275 mg valasikloviirihydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valaciclovir Sandoz 500 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä "500" ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster -virusinfektiot (VZV) – vyöruusu

Valaciclovir Sandoz on tarkoitettu vyöruusun ja silmänseudun vyöruusun hoitoon aikuisilla, joiden immuunipuolustus on normaali (ks. kohta 4.4).

Valaciclovir Sandoz on tarkoitettu vyöruusun ja silmänseudun vyöruusun hoitoon aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt lievästi tai keskiasteisesti (ks. kohta 4.4).

Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)

Valaciclovir Sandoz on tarkoitettu

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen mukaan lukien
 - genitaalisherpeksen ensimmäisen esiintymisen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
 - toistuvan genitaalisherpeksen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt
 - toistuvan genitaalisherpeksen estäminen aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunipuolustus on normaali, ja aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt.
- toistuvien silmän HSV-infektioiden hoitoon ja estämiseen (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu HIV-tartunnan saaneita potilaita, joiden immuunipuolustuksen heikkeneminen johtuu muusta syystä kuin HIV-tartunnasta (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirusinfektiot (CMV)

Valaciclovir Sandoz on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion (CMV) ja sen aiheuttamien tautien ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla elinsiirron jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Varicella zoster -virusinfektiot (VZV) – vyöruusu ja silmänseudun vyöruusu

Potilaita tulee neuvoa aloittamaan hoito mahdollisimman pian herpes zoster -viruksen toteamisen jälkeen. Tietoja hoidon aloittamisesta yli 72 tunnin kuluttua herpesihottuman alkamisesta ei ole.

Aikuiset, joiden immuunipuolustus on normaali

Annostus potilailla, joiden immuunipuolustus on normaali, on 1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg). Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Aikuiset, joiden immuunipuolustus on heikentynyt

Annostus potilailla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt, on 1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa vähintään 7 vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3 000 mg) ja 2 vuorokauden ajan leesiodien ruvettumisen jälkeen. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Antiviraalista hoitoa suositellaan immuunipuolustukseltaan heikentyneille potilaille viikon kuluessa rakkuloiden muodostumisesta tai koska tahansa ennen leesiodien täydellistä ruvettumista.

Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) hoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 vuotta)

Aikuiset ja nuoret (≥ 12 vuotta), joiden immuunipuolustus on normaali

Valaciclovir Sandozin annostus on 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 1 000 mg). Annosta täytyy alentaa kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Uusintaepisodeissa hoidon tulisi kestää 3–5 vuorokautta. Primaari-infektiossa, joka voi olla vaikeampi, hoito voi olla tarpeen pidentää 10 vuorokauteen. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian. Herpes simplex -viruksen uusintaepisodien osalta hoito tulisi aloittaa mieluiten esivaiheen aikana tai välittömästi ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaannuttua. Valaciclovir Sandoz voi estää leesiodien kehittymistä, jos se otetaan heti HSV-uusintaepisodin ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaannuttua.

Huuliherpes

Valasikloviiri 2 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 vuorokauden ajan on tehokas huuliherpeksen (yskänrokko) hoito aikuisille ja nuorille. Toinen annos tulisi ottaa noin 12 tunnin (ei alle 6 tunnin) kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Annosta täytyy alentaa kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Tätä annostusta käytettäessä hoidon ei tulisi kestää yhtä vuorokautta pidempään, koska siitä ei ole todettu saatavan kliinistä lisähyötyä. Hoito tulisi aloittaa yskänrokon ensioireiden (kuten kihelmöinti, kutina tai polttelu) ilmaannuttua.

Aikuiset, joiden immuunipuolustus on heikentynyt

HSV:n hoidossa aikuisilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt, annostus on 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ajan kliinisen kunnon ja potilaan immunologisen tilan arvioinnin perusteella. Primaari-infektiossa, joka voi olla vaikeampi, hoitoa voi olla tarpeen pidentää 10 vuorokauteen. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Hoito tulisi mahdollisimman suuren kliinisen hyödyn saavuttamiseksi aloittaa 48 tunnin kuluessa. Leesiodien kehittymistä on suositeltavaa seurata tarkasti.

Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) uusiutumisen estäminen aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 vuotta)

Aikuiset ja nuoret (≥ 12 vuotta), joiden immuunipuolustus on normaali

Annostus on 500 mg Valaciclovir Sandozia kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat, joilla uusintaepisodeja on erittäin usein (≥ 10 kertaa vuodessa ilman hoitoa), voivat saada lisähyötyä 500 mg:n vuorokausiannoksen ottamisesta kahtena annoksena (250 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Hoito tulisi arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Aikuiset, joiden immuunipuolustus on heikentynyt

Annostus on 500 mg Valaciclovir Sandozia 2 kertaa vuorokaudessa. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Hoito tulisi arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Sytomegalovirusinfektion (CMV) ja sen aiheuttamien tautien ehkäisy aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 vuotta)

Valaciclovir Sandozin annostus on 2 000 mg 4 kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Annosta täytyy pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Hoidon kesto on yleensä 90 päivää, mutta sitä voi olla tarpeen jatkaa potilailla, joilla on suuri riski.

Erityisryhmät

Lapset

Valaciclovir Sandozin tehoa alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu.

Ikäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon iäkkäillä potilailla, ja annosta täytyy pienentää tarpeen mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Munuaisten vajaatoiminta). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Valaciclovir Sandozin annossa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on noudatettava varovaisuutta. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Valaciclovir Sandozin annosta täytyy pienentää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla jäljempänä taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Valaciclovir Sandozin annos tulisi antaa jaksottaista hemodialyysihoitoa saaville potilaille dialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata usein etenkin kausina, jolloin munuaisten toiminta muuttuu nopeasti, esimerkiksi heti munuaissiirron jälkeen. Valaciclovir Sandozin annosta tulisi muuttaa tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaille annettiin valasikloviiria 1 000 mg annostuksella, todettiin, ettei annosta tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea kirroosi (maksan synteettoiminta on säilynyt). Pitkälle edennyttä kirroosia (häiriöt maksan synteettoiminnassa ja näyttöä porttilaskimon verenkierron suuntautumisesta maksan ohi systeemiseen verenkiertoon) sairastavilla aikuispotilailla tehtyjen farmakokinetiikan tutkimusten perusteella annostusta ei nähtävästi tarvitse muuttaa. Kliinistä kokemusta on kuitenkin rajallisesti. Suuremmat annokset (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa): ks. kohta 4.4.

Taulukko 1: ANNOKSEN MUUTTAMINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTAA SAIRASTAVILLA POTILAILLA

Käyttöaie	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Valasikloviiriannos ^a
-----------	---------------------------------	----------------------------------

Varicella zoster -virusinfektiot (VZV)		
<i>Vyöruusun hoito</i> immunokompetenteilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla	≥ 50 30–49 10–29 10	1 000 mg 3 kertaa vuorokaudessa 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa 500 mg 1 kerta vuorokaudessa
Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)		
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30 < 30	500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 500 mg 1 kerta vuorokaudessa
- immuunipuutteiset aikuiset	≥ 30 < 30	1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa
<i>Huuliherpeksen (yskänrokko) hoito</i> <i>immunokompetenteilla aikuisilla ja</i> <i>nuorilla (vaihtoehtoinen</i> <i>1 vuorokauden kestävä hoito)</i>	≥50 30–49 10–29 <10	2 000 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 1 000 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 500 mg 2 kertaa 1 vuorokauden aikana 500 mg:n kerta-annos
<i>HSV-infektioiden ehkäisy</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30 < 30	500 mg 1 kerta vuorokaudessa ^b 250 mg 1 kerta vuorokaudessa
- immuunipuutteiset aikuiset	≥ 30 < 30	500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 500 mg 1 kerta vuorokaudessa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV)		
<i>CMV-infektion ehkäisy aikuisilla ja</i> <i>nuorilla elinsiirron saamisen jälkeen</i>	≥75 50– < 75 25– < 50 10– < 25 < 10 tai dialyysihoidossa	2 000 mg 4 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 4 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 3 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 1 500 mg 1 kerta vuorokaudessa

^a Hemodialyysipotilaille annos tulisi antaa dialyysipäivinä dialyysin jälkeen.

^b HSV-infektion ehkäisyssä immunokompetenteilla aikuisilla, joilla on aiemmin ollut ≥ 10 uusintaepisodia vuodessa, saatetaan saavuttaa parempi tulos annoksella 250 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille tai asikloviirille tai apuaineille (ks. kohta 6.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteytys

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava tarkoin, jos potilaalla on nestehukan riski, etenkin, jos hän on iäkäs.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja ikääntyneet potilaat

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta, joten valasikloviiriannosta on pienennettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Ikääntyneiden potilaiden munuaisten toiminta on usein heikentynyt, joten annoksen pienentämistä on syytä harkita tässä potilasryhmässä. Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on ollut munuaisten vajaatoimintaa, on tavanomaista suurempi neurologisten haittavaikutusten riski, ja heitä on valvottava tarkasti tällaisten vaikutusten varalta. Ilmoitetuissa tapauksissa tällaiset oireet yleensä korjautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Suurempien valasikloviiriannosten käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja maksansiirron jälkeen

Käytettävissä ei ole tietoja suurempien valasikloviiriannosten (vähintään 4 000 mg vuorokaudessa) käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus. Valasikloviiriä ei ole tutkittu maksansiirtopotilailla, minkä vuoksi yli 4 000 mg:n vuorokausiannosten käytössä näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

Käyttö vyöruusun hoidossa

Kliinistä vastetta on seurattava tarkasti etenkin potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt. Laskimoon annettavaa virushoitoa on harkittava, jos vastetta suun kautta annettavaan hoitoon ei pidetä riittävänä.

Potilaita, joilla on komplisoitunut vyöruusu eli viskeraalisia oireita, levittänyt vyöruusu, motorisia neuropatioita, enkefaliitti ja aivoverisuonioireita, tulisi hoitaa laskimoon annettavalla hoidolla.

Myös immuunipuutteisia potilaita, joilla on silmän seudun vyöruusu tai suuri sairauden leviämisen ja viskeraalisten elinten oireiden riski, tulisi hoitaa laskimoon annettavalla hoidolla.

Genitaaliherpeksen tarttuminen

Potilaita tulisi neuvoa välttämään yhdyntöjä, jos oireita esiintyy, vaikka viruslääkehoito olisi jo aloitettu. Tarttumisriski pienenee huomattavasti antiviraalisen estohoidon aikana. Tarttumisriski on kuitenkin edelleen olemassa. Vasikloviirihoiton lisäksi suositellaan sen vuoksi turvaseksiä.

Silmän HSV-infektiot

Kliinistä vastetta on seurattava tarkasti näillä potilailla. Laskimoon annettavaa virushoitoa on harkittava, jos vaste suun kautta annettavaan hoitoon ei todennäköisesti ole riittävä.

CMV-infektiot

Tiedoista koskien valasikloviirin tehoa elinsiirtopotilailla, joilla on suuri riski saada CMV-sairaus (~200) (esim. luovuttaja on CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen tai antitymosiittiglobuliini-induktiohoidon aikana), käy ilmi, että valasikloviiriä tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos valgansikloviirin tai gansikloviirin käyttö ei ole mahdollista turvallisuuteen liittyvien syiden vuoksi.

CMV:n ehkäisyyn tarvittavat suuremmat valasikloviiriannokset voivat aiheuttaa yleisemmin haittavaikutuksia keskushermosto-oireet mukaan lukien kuin muihin käyttöaiheisiin liittyvien alhaisempien annosten käyttö (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi seurata tarkkaan munuaisten toiminnassa tapahtuvien muutosten varalta ja annosta muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valasikloviirihoidon yhdistämisessä munuaisille myrkyllisiin lääkkeisiin tulisi noudattaa varovaisuutta etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti. Tämä koskee aminoglykosidien, orgaanisten platinayhdisteiden, jodipitoisten tehosteaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä.

Asikloviiri eliminoituu lähinnä muuttumattomassa muodossa erittymällä aktiivisesti munuaistubuluksissa virtsaan. Simetidiinin ja probenesiidin antaminen 1 000 mg:n valasikloviiriannoksen jälkeen vähentää asikloviirin munuaispuhdistumaa ja lisää asikloviirin AUC-arvoa noin 25 % ja vastaavasti noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivista erittymistä munuaisten kautta. Sekä simetidiinin että probenesiidin ottaminen yhdessä valasikloviirin kanssa lisää asikloviirin AUC-arvoa noin 65 %. Muiden sellaisten lääkkeiden (kuten esim. tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivisesta erityksestä tubulusten kautta tai estävät sitä, antaminen samanaikaisesti voi tämän mekanismin kautta lisätä asikloviiripitoisuutta. Valasikloviiri voi samaan tapaan lisätä samanaikaisesti annetun aineen pitoisuutta plasmassa.

Potilailla, jotka saavat valasikloviirihoidosta suurempia määriä asikloviiria (esim. vyöruusun hoitoon tai CMV:n ehkäisyyn käytettävät annokset), on noudatettava varovaisuutta sellaisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä, jotka estävät aktiivista eritystä tubulusten kautta.

Plasmassa on todettu AUC-arvojen nousua asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressantti) epäaktiivisen metaboliitin osalta, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Huippupitoisuuksissa tai AUC-arvoissa ei ole havaittu muutoksia käytettäessä valasikloviiria ja mykofenolaattimofetiilia samanaikaisesti terveillä vapaaehtoisilla. Tämän yhdistelmän käytöstä on rajallisesti kliinistä kokemusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaustietorekistereistä on saatu rajallinen määrä tietoja valasikloviirin käytöstä ja kohtuullinen määrä tietoja asikloviirin käytöstä raskauden aikana (kun tietoihin on kirjattu raskauden lopputulokset naisilla, jotka ovat altistuneet valasikloviirille tai asikloviirille (valasikloviirin aktiivinen metaboliitti) suun kautta otettuna tai laskimoon annettuna). Lopputuloksia on ollut 111 ja vastaavasti 1 246 (ja raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana altistumisia on ollut 29 ja vastaavasti 756). Näiden tietojen ja markkinoille saattamisen jälkeen saatujen kokemusten perusteella ei ole saatu viitteitä epämuodostumista tai toksisuudesta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ylittävät mahdollisen riskin.

Imetys

Valasikloviirin tärkein metaboliitti, asikloviiri, erittyy rintamaitoon. Valasikloviirin terapeuttisilla annoksilla ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia imetettäville vastasyntyneille tai vauvoille, koska lapsen saama annos on alle 2 % laskimoon annettavan asikloviirin terapeuttisesta annoksesta vastasyntyneen herpesen hoidossa (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulisi käyttää varovaisesti imetyksen aikana ja vain silloin, kun se on kliinisesti tarpeen.

Fertiliteetti

Suun kautta annettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Suurilla parenteraalisilla asikloviiriannoksilla on havaittu kivesten surkastumista ja spermatogeneesiä rotilla ja koirilla. Valasikloviirin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta siittiöiden määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa ei ilmoitettu muutoksia 20 potilaan tutkimuksessa, jossa käytettiin 400–1 000 mg:n asikloviiriannosta 6 kuukauden ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja Valaciclovir Sandozin hättavaikutusprofiili on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja kykyä käyttää koneita. Haitallista vaikutusta tällaisiin toimintoihin ei voida ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

4.8 Hättavaikutukset

Yleisimmät hättavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa ainakin yhdellä valasikloviiria saavilla potilailla, olivat päänsärky ja pahoinvointi. Vakavampia hättavaikutuksia, kuten tromboottista trombosytopeenista purppuraa / hemolyyttis-ureemista oireyhtymää, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia oireita, käsitellään tarkemmin muissa kohdissa.

Hättatapahtumat on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Hättavaikutusten luokittelussa käytetään seuraavia luokkia:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$\leq 1/10\ 000$

Hättavaikutukset on luokiteltu yleisyysluokkiin kliinisissä tutkimuksissa saatujen tietojen perusteella, jos tutkimuksessa todettiin valasikloviiriin liittyviä hättavaikutuksia.

Markkinoille saattamisen jälkeen ilmenneiden hättavaikutusten, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, esiintyvyyden luokittelussa on sovellettu konservatiivisinta arviota ("kolmen sääntö"). Niiden valasikloviiriin liittyvien hättavaikutusten osalta, jotka ovat ilmenneet markkinoille saattamisen jälkeen ja joita todettiin kliinisissä tutkimuksissa, esiintyvyyden luokka on määritetty tutkimuksessa esiintyvyyden perusteella. Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokanta perustuu 5 855 tutkimushenkilöön, jotka ovat altistuneet valasikloviirille useita eri käyttöaiheita koskeissa tutkimuksissa (vyöruusun hoito, genitaalierhityksen hoito ja estäminen sekä yskänrokon hoito).

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi

Markkinoille saattamisen jälkeen saadut tiedot

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Leukopenia, trombosytopenia
Leukopeniaa on raportoitu lähinnä immuunipuutteisilla potilailla.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Anafylaksi

Psyykkiset häiriöt ja hermosto

Yleinen: Huimaus
Melko harvinainen: Sekavuus, aistiharhat, alentunut tietoisuus, vapina, kiihtyneisyys
Harvinainen: Ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoottiset oireet, delirium.

Enkefalopatiaan voi liittyä neurologisia oireita, jotka voivat joskus olla vakavia, kuten sekavuus, kiihtyneisyys, kouristukset, aistiharhat ja kooma. Nämä tapahtumat ovat yleensä palautuvia, ja niitä esiintyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Neurologisia oireita esiintyi useammin elinsiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia valasikloviiria (8 g vuorokaudessa) CMV-profylaksina, kuin muiden käyttöaiheiden vuoksi käytetyillä alhaisemmilla annoksilla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dyspnea

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Oksentelu, ripuli.

Melko harvinainen: Epämukavuuden tunne mahassa

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Korjautuvat maksan toimintatestiarvojen nousut (esim. bilirubiini, maksaentsyymit)

Iho ja ihonalaiskudos

Yleinen: Ihottumat, mukaan lukien valoherkkyys, kutina

Melko harvinainen: Nokkosihottuma

Harvinainen: Angioedeema

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Munuaiskipu, hematuria (liittyy usein muihin munuaissairauksiin)

Harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin ikääntyneillä potilailla tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, jotka saavat lääkettä suositeltua suurempana annoksena)

Munuaiskipu voi liittyä myös munuaisten vajaatoimintaan.

Myös asikloviirikiteiden muodostumista tubulusten sisälle on ilmoitettu. Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä (ks. kohta 4.4).

Eriyisryhmiä koskevia lisätietoja

Munuaisten vajaatoimintaa, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa (mahdollisesti yhtä aikaa) on ilmoitettu vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla ja etenkin potilailla, joilla oli pitkälle edennyt HIV-infektio, kun nämä potilaat käyttivät suuria valasikloviiriannoksia (8 g/vrk) pitkiä aikoja kliinisten tutkimusten puitteissa. Kyseisiä löydöksiä on havaittu myös samoja perussairauksia tai samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole käyttäneet valasikloviirihoitoa.

4.9. Yliannostus

Oireet ja merkit

Potilailla, jotka ovat saaneet valasikloviirin yliannostuksen, on ilmoitettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia oireita, kuten sekavuutta, aistiharhoja, kiihtyneisyyttä, tietoisuuden alenemista ja koomaa. Myös pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä. Tahattoman yliannostuksen estämiseksi on noudatettava varovaisuutta. Monet ilmoitetuista tapauksista koskivat potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja ikääntyneitä potilaita, jotka saivat yliannostuksen toistuvasti, koska annosta ei ollut pienennetty asianmukaisesti.

Hoito

Potilaita tulee seurata tarkoin myrkytyksen merkkien varalta. Hemodialyysi tehostaa merkittävästi asikloviirin eliminaatiota verestä, joten sitä voidaan harkita, jos yliannostus aiheuttaa oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB11.

Vaikutusmekanismi

Valasikloviiri on viruslääke asikloviirin L-valiiniesteri. Asikloviiri on puriinin (guaniinin) nukleosidianalogi.

Valasikloviiri metaboloituu ihmisen kehossa nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi todennäköisesti valasikloviirihiydrolaasi-nimisen entsyymien vaikutuksesta.

Asikloviiri estää spesifisesti herpesvirusten toimintaa ja tehoa *in vitro* tyyppien 1 ja 2 herpes simplex -viruksiin (HSV), vesirokkovirukseen (varicella zoster -virus, VZV), sytomegalovirukseen (CMV), Epstein-Barr-virukseen (EBV) ja ihmisen herpesvirus 6:een (HHV-6). Aktiiviseen trifosfaattimuotoonsa fosforyloitunut asikloviiri estää herpesviruksen DNA-synteesiä.

Fosforylaation ensimmäinen vaihe vaatii jonkin virusspesifisen entsyymien toimintaa. HSV-, VZV- ja EBV-virusten kohdalla kyseinen entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi, jota esiintyy vain viruksen infektoimissa soluissa. Asikloviiri tehoa selektiivisesti myös CMV:hen, jolloin fosforylaatio tapahtuu ainakin osittain UL97:n fosfotransferaasigeenituotteen välityksellä. Asikloviirin tehon aktivoituminen virusspesifin entsyymien vaikutuksesta selittää pitkälti sen selektiivisyyden.

Fosforylaatioprosessin loppuosa (konversio monofosfaatista trifosfaatiksi) tapahtuu solun kinaasin välityksellä. Asikloviiritrifosfaatti estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasia. Tämän nukleosidi-analogin sitoutuminen DNA-juosteeseen johtaa juosteen synteesin ennenaikaiseen pysähtymiseen, jolloin viruksen DNA-synteesi pysähtyy ja viruksen monistuminen estyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä siitä, että fenotyypistä puuttuu tymidiinikinaasi, jolloin viruksen selviytymismahdollisuudet terveen isännän elimistössä ovat selkeästi tavanomaista huonommat. Asikloviiriherkkyyden heikentymisen on silloin tällöin kuvattu johtuneen myös pienistä muutoksista joko viruksen tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Nämä variantit ovat virulenssiltaan samaa luokkaa kuin villin tyypin viruskin.

Asikloviirihoitoa tai -profylaksia käyttäviltä potilailta saatujen kliinisten HSV- ja VZV-isolaattien seuranta on osoittanut, että virukset, joiden herkkyys asikloviirille olisi heikentynyt, ovat erittäin harvinaisia immuunipuolustukseltaan normaaleilla henkilöillä ja niitä tavataan vain silloin tällöin vaikeasti immuunipuutteisilla henkilöillä, esim. elin- tai luuydinsirteiden saaneilla, pahanlaatuisen kasvaimen vuoksi kemoterapiaa saavilla tai HIV-positiivisilla henkilöillä.

Kliiniset tutkimukset

Varicella zoster -virusinfektio

Valaciclovir Sandoz nopeuttaa kivun poistumista: Se vähentää kivun kestoa ja yöruusuun liittyvästä kivusta kärsivien potilaiden osuutta, mukaan lukien akuutti ja yli 50-vuotiaiden potilaiden osalta myös yöruusun jälkeinen neuralgia. Valaciclovir Sandoz vähentää silmän seudun yöruusuun liittyvien silmäkomplikaatioiden riskiä.

Laskimoon annettavaa hoitoa pidetään yleensä immuunipuutteisten potilaiden vyöruusun vakiohoitona. Rajallisten tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että valasikloviirin käytöstä VZV-infektion (vyöruusu) hoitoon on hyötyä tietyillä immuunipuutteisilla potilailla, mukaan lukien potilaat, joilla on jonkin elimen syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, lymfooma, leukemia ja kantasolusiiirteitä.

Herpes simplex -virusinfektio

Valasikloviiria tulisi käyttää silmän HSV-infektioiden hoitoon sovellettavien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Genitaalisherpeksen hoitoa ja estämistä valasikloviirilla on tutkittu potilailla, joilla on myös HIV/HSV-infektio ja joiden keskimääräinen CD4-määrä oli > 100 solua/mm³. Valasikloviiri 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa esti oireellisia uusintaepisodeja paremmin kuin 1 000 mg 1 kerta vuorokaudessa. Uusintaepisodien hoidossa valasikloviiri 1 000 mg 2 kertaa vuorokaudessa oli teholtaan vastaava verrattuna suun kautta otettuun asikloviiriin 200 mg 5 kertaa vuorokaudessa herpesepisodin keston aikana. Valasikloviiria ei ole tutkittu vakavaa immuunipuutetta sairastavilla potilailla.

Valasikloviirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasikloviiri on osoittautunut tehokkaaksi huuliherpeksen (yskänrokko) ja kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuvan limakalvotulehduksen, kasvoissa uudelleen ilmenevän HSV:n uudelleenaktivoitumisen ja herpes gladiatorumin hoidossa. Aiemmin asikloviirilla saatujen kokemusten perusteella vaikuttaa siltä, että valasikloviiri on yhtä tehokas kuin asikloviiri monimuotoisen punavihoittuman, herpesekseeman ja herpesviruksen aiheuttaman sormen kärkijäsenen paiseen hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalisherpeksen tartuntariskiä immuunipuolustukseltaan normaaleilla aikuisilla, kun estohoito on yhdistetty turvaseksiin. HSV-2-infektion suhteen on tehty kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 1 484 heteroseksuaalista immuunipuolustukseltaan normaalia aikuista. Tulokset osoittavat tartuntariskin merkittävän vähenemisen: valasikloviirin teho on 75 % (symptomaattinen HSV-2:n saanti), 50 % (HSV-2:n serokonversio) ja 48 % (HSV-2:n saanti kokonaisuutena) parempi kuin plasebon. Virusten leviämistä koskevan osatutkimuksen osallistujien joukossa valasikloviiri vähensi leviämistä huomattavasti, 73 % verrattuna plaseboon (ks. tarkemmat tiedot tartunnan vähenemisestä kohdasta 4.4).

Sytomegalovirusinfektio (ks. kohta 4.4)

Valasikloviirin käyttö CMV-profylaksina henkilöillä, jotka saavat elinsiirron (munuainen, sydän), vähentää siirteen akuuttia hylkimistä, opportunistisia infektiota ja muita herpesvirusinfektioita (HSV, VZV). Suoraan vertailututkimusta valgansikloviirin kanssa ei ole tehty elinsiirtopotilaiden optimaalisen hoidon määrittämiseksi.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin esimuoto. Valasikloviirista saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 3,3–5,5 kertaa suurempi kuin suun kautta otetun asikloviirin. Suun kautta otettu valasikloviiri imeytyy tehokkaasti ja muuntuu nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Konversion välittäjä on luultavasti valasikloviirihydrolaasi-niminen entsyymi, joka on eristetty ihmisen maksasta. Valasikloviiri 1 000 mg:sta saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on 54 %, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Valasikloviirin farmakokinetiikka ei ole annosriippuvainen. Imeytymisnopeus ja -aste laskevat annoksen kasvaessa, jolloin C_{max} -arvo ei kasva suhteellisesti terapeuttisella annosalueella ja biologinen hyötyosuus vähenee annoksen kasvaessa yli 500 mg:n. Alla olevassa taulukossa on esitetty asikloviirin farmakokineettisten parametrien arviot valasikloviirin 250–2 000 mg:n kerta-annoksella terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Asikloviirin farmakokineettinen parametri		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C _{max}	mikrogrammaa/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	tuntia (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	h.mikrogrammaa/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = huippupitoisuus; T_{max} = aika huippupitoisuuteen; AUC = pitoisuus–aikakäyrän alla oleva pinta-ala. C_{max}- ja AUC-arvot on esitetty muodossa keskiarvo ± keskihajonta. T_{max}-arvot on esitetty muodossa mediaani ja vaihteluväli.

Muuttumattoman valasikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat vain 4 % asikloviirin huippupitoisuuksista, ne tapahtuvat 30–100 min. annoksen annon jälkeen (mediaani) eivätkä ole enää mitattavissa 3 tuntia annon jälkeen. Valasikloviiri- ja asikloviiri-profiilit ovat samankaltaiset kerta-annosten ja toistuvan annostelun jälkeen. Herpes zoster-, herpes simplex- ja HIV-infektio eivät muuta merkittävästi valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa valasikloviirin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen terveisiin aikuisiin verrattuna. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2 000 mg valasikloviiria 4 kertaa vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa tai suurempia kuin saman annoksen saaneilla terveillä vapaaehtoisilla. Arvioidut päivittäiset AUC-arvot ovat selkeästi suuremmat.

Jakautuminen

Valasikloviiri sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin (noin 15 %) plasman proteiineihin. CSF-penetraatio CSF:n ja plasman AUC-suhteena on riippumaton munuaisten toiminnasta. Se oli noin 25 % asikloviirille ja 8-OH-ACV-metaboliitille ja noin 2,5 % CMMG-metaboliitille.

Biotransformaatio

Valasikloviiri muuttuu suun kautta annon jälkeen asikloviiriksi ja L-valiiniksi ensikierron aineenvaihdunnassa suolistossa ja/tai maksassa. Asikloviiri metaboloituu pienessä määrin metaboliiteiksi 9(karboksimetoksi)metyyli-guaaniini (CMMG) alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin kautta ja 8-hydroksi-asikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksideaasin kautta. Noin 88 % yhteenlasketusta plasma-altistuksesta johtuu asikloviirista, 11 % CMMG:stä ja 1 % 8-OH-ACV:stä. Sytokromi P450 -entsyymit eivät metaboloivat valasikloviiria tai asikloviiria.

Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan lähinnä asikloviirinä (yli 80 % kerätystä annoksesta) ja asikloviirimetaboliittina CMMG (noin 14 % kerätystä annoksesta). Metaboliittia 8-OH-ACV havaitaan virtsassa vain pieniä määriä (< 2 % kerätystä annoksesta). Alle 1 % annetusta valasikloviiri-annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, asikloviirin puoliintumisaika on noin 3 tuntia sekä valasikloviirikerta-annosten että valasikloviirin toistuvan annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Asikloviirin eliminaatio korreloi munuaisten toiminnan kanssa ja altistuminen asikloviirille lisääntyy munuaisten vajaatoiminnan lisääntyessä. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 14 tuntia valasikloviirin annostelun jälkeen, kun se on noin 3 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Altistumista asikloviirille ja sen metaboliiteille CMMG ja 8-OH-ACV plasmassa ja selkäydinnesteessä (CSF) arvioitiin vakaassa tilassa useiden valasikloviiriannosten annon jälkeen kuudella potilaalla, joilla oli normaali munuaistoiminta (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 111 ml/min, vaihteluväli 91–144 ml/min) ja jotka saivat 2 000 mg 6 tunnin välein, ja kolmella

potilaalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 26 ml/min, vaihteluväli 17–31 ml/min) ja jotka saivat 1 500 mg 12 tunnin välein. Sekä plasman että selkäydinnesteen asikloviiri-, CMMG- ja 8-OH-ACV-pitoisuudet olivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vastaavasti keskimäärin 2, 4 ja 5–6 kertaa korkeammat kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisistä tiedoista käy ilmi, että vajaatoiminta hidastaa valasikloviirin metaboloitumista asikloviiriksi, mutta ei vähennä sen määrää. Se ei vaikuta asikloviirin puoliintumisaikaan.

Raskaana olevat naiset

Raskauden loppuvaiheessa käytettävän valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa on todettu, ettei raskaus vaikuta valasikloviirin farmakokinetiikkaan.

Erittyminen rintamaitoon

Rintamaidon huippuasikloviiripitoisuudet (C_{max}) olivat 0,5–2,3 kertaa äidin seerumin asikloviiripitoisuuden suuruiset, kun valasikloviiria otettiin suun kautta 500 mg. Rintamaidon keskimääräinen asikloviiripitoisuus oli 2,24 mikrogrammaa/ml (9,95 mikromoolia/l). Kun äidin valasikloviiriannostus on 500 mg kahdesti vuorokaudessa, imettävä lapsi altistuu rintamaidon kautta noin 0,61 mg/kg oraaliselle asikloviiriannokselle vuorokaudessa. Asikloviirin eliminaation puoliintumisaika oli rintamaidossa samaa luokkaa kuin seerumissakin. Muuttumatonta valasikloviiria ei havaittu äidin seerumissa eikä rintamaidossa eikä imeväisen virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muissa kuin kliinisissä tiedoissa ei ole todettu erityisiä vaaroja ihmisille farmakologiaa, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia koskevissa tutkimuksissa.

Suun kautta annettu valasikloviiri ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotissa tai kaneissa. Valasikloviiri metaboloituu lähes täydellisesti asikloviiriksi. Asikloviirin subkutaaninen anto kansainvälisesti hyväksytyissä testeissä ei aiheuttanut teratogeenisia vaikutuksia rotissa tai kaneissa. Rotilla tehdyissä lisätutkimuksissa todettiin sikiön epämuodostumia ja toksisuutta emälle subkutaanisilla annoksilla, joista seuraava plasman asikloviiritaso oli 100 mikrogrammaa/ml (> 10 kertaa korkeampi kuin valasikloviirin 2 000 mg:n kerta-annos ihmisillä, joiden munuaisten toiminta on normaali).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Krospovidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valaciclovir Sandoz 500 mg

PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkaus: 10, 30, 42 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.04.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2011