

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valaciclovir Orifarm 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia, mikä vastaa 500 mg valasikloviiria.

Apuaineet: laktoosimonohydraatti 58,76 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, kalvopäällysteinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valasikloviirin käyttöaiheet ovat

- *vyöruusun (herpes zoster) hoito immunokompetenteilla potilailla, kun sairauden paheneminen on odotettavissa*
- *herpes simplex -viruksen aiheuttamien tiettyjen vaikeiden, usein toistuvien genitaalierpesinfektioiden pitkäaikainen estohoito*
- *sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion ja taudin estohoito munuaisen- tai sydämensiirron jälkeen.*

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: suun kautta.

Vyöruusun (herpes zoster) hoito immunokompetenteilla potilailla, kun sairauden paheneminen on odotettavissa:

Aikuiset

1 000 mg valasikloviiria kolmesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan.

Vyöruusun hoito on aloitettava mahdollisimman pian, viimeistään kolme päivää ensioireiden ilmenemisen jälkeen.

Herpes simplex -viruksen aiheuttamien tiettyjen vaikeiden, usein toistuvien genitaalierpesinfektioiden pitkäaikainen estohoito:

Aikuiset

Immunokompetentit potilaat, 500 mg kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on uusintainfektioita usein, on suositeltavaa jakaa annos kahteen annokseen, eli 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on *keskivaikea immuunivajavuustila*, annos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa.

Sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion ja taudin estohoito munuaisen- tai sydämensiirron jälkeen aikuisilla ja yli 12-vuotiailla:

2 g neljästi vuorokaudessa. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian elimensiirron jälkeen. Annosta on muutettava munuaisten toiminnan mukaan.

Annostus lapsille

Tietoja valasikloviirin käytöstä lasten lääkkeeksi ei ole.

Annostus iäkkäille potilaille

Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaisten toiminta ole selvästi heikentynyt (katso kohta Annostus potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Annostus potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Vyöruusun hoito sekä herpes simplex -infektioiden hoito ja estohoito:

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt, valasikloviiriannosta alennetaan seuraavan taulukon mukaisesti:

<i>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</i>	<i>Vyöruusu</i>	<i>Herpes simplex</i>		
		<i>Hoito</i>	<i>Estohoito</i>	
			<i>Normaali immuunivaste</i>	<i>Heikentynyt immuunivaste</i>
> 50 ml/min	1 g kolmesti vuorokaudessa (normaaliannos)	500 mg kahdesti vuorokaudessa (normaaliannos)	500 mg kerran vuorokaudessa (normaaliannos)	500 mg kahdesti vuorokaudessa (normaaliannos)
> 30–50 ml/min	1 g kahdesti vuorokaudessa	500 mg kahdesti vuorokaudessa (normaaliannos)	500 mg kerran vuorokaudessa (normaaliannos)	500 mg kahdesti vuorokaudessa (normaaliannos)
10–30 ml/min	1 g kerran vuorokaudessa	500 mg kerran vuorokaudessa	250 mg kerran vuorokaudessa	500 mg kerran vuorokaudessa
< 10 ml/min	500 mg kerran vuorokaudessa	500 mg kerran vuorokaudessa	250 mg kerran vuorokaudessa	500 mg kerran vuorokaudessa

Hemodialyysipotilaille annos on sama kuin potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min.

Dialyysipäivinä annos tulee antaa dialyysin jälkeen.

CMV:n estohoito:

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, valasikloviiriannosta tulee pienentää seuraavan taulukon mukaisesti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valasikloviiriannos
--------------------------------	---------------------

vähintään 75	2 g neljästi vuorokaudessa
50–alle 75	1,5 g neljästi vuorokaudessa
25–alle 50	1,5 g kolmesti vuorokaudessa
10–alle 25	1,5 g kahdesti vuorokaudessa
alle 10 tai dialyysipotilas	1,5 g kerran vuorokaudessa

Hemodialyysipotilaille valasikloviiriannos annetaan hemodialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi ja valasikloviiriannosta on muutettava vastaavasti. Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava päivittäin annoksen optimoimiseksi, varsinkin elimensiirtoa seuraavien ensimmäisten kymmenen vuorokauden aikana, sairaalassaolon aikana vähintään kahdesti viikossa ja sen jälkeen tarpeen mukaan.

Annostus potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Yhden gramman kerta-annoksilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea kirroosi (maksan syntetisoiva funktio jäljellä). Farmakokineettiset tiedot potilaista, joilla on pitkälle edennyt kirroosi (heikentynyt maksan syntetisoiva funktio ja todisteita porttilaskimon systeemisestä ohituksesta), eivät osoita tarvetta annoksen muuttamiselle. Kliiniset kokemukset ovat kuitenkin rajalliset.

Suurien valasikloviiriannosten käytöstä (CMV-estohoitoon) maksasairauksista kärsiville potilaille ei ole tietoa. Yhden gramman kerta-annos valasikloviiria nosti kuitenkin asikloviirin AUC-arvoja potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kirroosi. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa suuria annoksia valasikloviiria maksasairauksista kärsiville potilaille (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, asikloviirille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteytystaso:

On huolehdittava, että potilaat, joilla on erityinen kuivumisvaara (erityisesti vanhukset) saavat riittävästi nestettä.

Käyttö munuaisten toimintahäiriötä sairastavilla:

Valasikloviiriannosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Koska munuaisten toiminta on usein heikentynyt iäkkäillä potilailla, annoksen pienentämistä on harkittava. Annoksen pienentämistä edelleen tai hoidon lopettamista suositellaan, jos valasikloviirihoiton aikana esiintyy neurologisia tai psyykkisiä reaktioita.

Potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriötä, on muita suurempi vaara saada korjaantuvia psyykkisiä reaktioita, ja siksi näitä potilaita on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.8).

Suurten valasikloviiriannosten antaminen maksan vajaatoiminnasta kärsiville:

Suurien valasikloviiriannosten käytöstä (CMV-estohoitoon) maksasairauksista kärsiville potilaille ei ole tietoa. Yhden gramman kerta-annos valasikloviiria nosti kuitenkin asikloviirin AUC-arvoja potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kirroosi. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa suuria annoksia valasikloviiria maksasairauksista kärsiville potilaille ja näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Käyttö genitaalisherpeksen hoitoon:

Valasikloviirin käyttö estohoitona saattaa pienentää genitaaliherpeksen tarttuvuuden riskiä. Se ei paranna genitaaliherpestä eikä poista täysin taudin tarttumisen riskiä. Potilaille, joilla on leesioita, suositellaan tarttumiselta suojaavia toimia ja erityisesti kondomin käyttöä.

Valaciclovir Orifarm -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet, jotka kilpailevat tästä erittymistiestä, voivat kohottaa plasman asikloviiripitoisuuksia valasikloviirin ottamisen jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun potilaille, jotka saavat suuria annoksia valasikloviiria (8 g/vrk) CMV-estohoitoon, annetaan samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, jotka kilpailevat asikloviirin kanssa eliminaatioreitistä, koska jommankumman tai molempien lääkkeiden tai niiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa saattavat nousta. Simetidiini ja probenesidi lisäävät 1 g:n valasikloviiriannoksesta saadun asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla ja vähentävät asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta. Yhden gramman annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa johtuen asikloviirin leveästä terapeuttisesta indeksistä. Liiallista vatsahappojen muodostumista ehkäisevään ja uraattipitoisuutta laskevaan hoitoon voidaan harkita vaihtoehtoisia lääkeaineita, joilla ei ole yhteisvaikutusta muiden pääosin munuaisten kautta erittyvien lääkeaineiden kanssa, kun käytetään suuria valasikloviiriannoksia.

Asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elintensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivin metaboliitin pitoisuudet plasman AUC-arvoissa ovat nousseet, kun lääkkeitä on annettu samanaikaisesti. Kliiniset kokemukset yhdistelmän käytöstä ovat rajalliset.

Varovaisuutta on noudatettava ja munuaisten toiminnan muutoksia on seurattava (ks. kohta 4.2) myös silloin, kun suuria Valaciclovir Orifarm -annoksia (4 g/vrk tai suurempia) annetaan sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat muihin munuaisten fysiologisiin ominaisuuksiin (esimerkiksi siklosporiini ja takrolimuusi).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Tiedot valasikloviirin käytöstä raskauden aikana ovat rajallisia. Valasikloviiria tulee antaa raskauden aikana vain, jos mahdolliset edut ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen valasikloviirille tai asikloviirin (valasikloviirin aktiivinen metaboliitti) eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksista on koottu rekisteri.

Asikloviiria saaneilla naisilla havaitut syntymävauriot eivät olleet keskenään samanlaisia eivätkä noudattaneet mitään mallia, joka viittaisi yhteiseen syyhyn.

Ottaen huomioon valasikloviirin raskausrekisteriin saatujen tapausten pieni määrä, valasikloviirin turvallisuudesta raskauden aikana ei voida tehdä lopullisia luotettavia johtopäätöksiä (ks. myös kohta 5.2).

Imetys:

Muuttumatonta valasikloviiria ei havaittu äidin plasmassa, äidinmaidossa tai lapsen virtsassa. Äidinmaidon AUC-arvo oli keskimäärin 2,2 kertaa suurempi kuin seerumin AUC. Äidinmaidon asikloviiripitoisuuden mediaani oli 2,24 µg/ml (9,95 µM). Äidin ottama annos 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa altistaisi imettävän lapsen noin 0,61 mg/kg/vrk päivittäiselle oraalille asikloviiriannokselle.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valasikloviiria imettävälle naiselle. Toisaalta asikloviiria käytetään hoidettaessa vastasyntyneiden herpes simplex -infektioita suonensisäisesti annoksilla 30 mg/kg /vrk.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Neuropsykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä. Ne ovat harvinaisia mutta voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisätietoja on kohdassa 4.8.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan (MedDRA-luokitus).

Esiintymistiheyden luokitus on seuraava:

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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: leukopenia tai neutropenia, trombosytopenia

Leukopeniaa tai neutropeniaa on enimmäkseen raportoitu potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt ja hermosto:

Yleinen: *päänsärky

Harvinainen: huimaus, sekavuus, hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso.

Hyvin harvinainen: agitaatio, vapina, ataksia, dysartria, psykoottiset oireet, kouristukset, enkefalopatia, kooma.

Yllä luetellut tapahtumat ovat korjaantuvia ja niitä on tavallisesti raportoitu potilailla, joilla on munuaisten toiminnanvajausta tai jokin muu altistava tekijä. Munaisensiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia (8 g/vrk) valasikloviiria CMV-estohoitona, oli muita haittavaikutuksia enemmän psyykkisiä reaktioita (sekavuutta, hallusinaatioita ja ajatustoiminnan poikkeavuutta) kuin pienempiä annoksia saaneilla. Reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita, korjaantuivat annosta pienentämällä ja esiintyivät pääosin heti elimensiirron jälkeen. Tapahtumien syyt ovat monitekijäiset, kuten asikloviirin yliannostus, munuaisten toiminnan heikentyminen, dialyysi, psykotrooppisten lääkkeiden saaminen ja muut taustalla vaikuttavat lääketieteelliset tilat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: *pahoinvointi

Harvinainen: vatsavaivat, oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: korjaantuva maksa-arvojen nousu, joka on satunnaisesti määriteltä hepatiitiksi.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: ihottuma, mukaan lukien valoherkkyysreaktio

Harvinainen: kutina

Hyvin harvinainen: urtikaria, angioedeema

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: munuaisten toiminnan heikkeneminen

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta

Muuta: Munuaisten vajaatoimintaa, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa (joskus yhtäaikaaisesti) on raportoitu potilailla, joiden immuunivaste on vakavasti heikentynyt, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, ja jotka ovat saaneet pitkään korkeita annoksia (8 g/vrk) valasikloviiria kliinisissä tutkimuksissa. Näitä ongelmia on havaittu myös sellaisilla potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla mutta joilla on sama perustauti tai joiden terveydentila on muuten samanlainen. *Haittavaikutuksen esiintymistiheyden määrittämisessä on käytetty kliinisten tutkimusten tietoja. Muiden haittavaikutusten esiintymistiheyden määrittämisessä on käytetty markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuja tietoja.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Tietoja valasikloviirin yliannostuksesta on saatavissa rajoitetusti. Potilaat ovat ottaneet jopa 20 g yksittäisiä yliannoksia asikloviiria, joka imeytyy vain osittain maha-suolikanavasta, ilman toksisia vaikutuksia. Vahingossa toistuvasti, useiden päivien ajan otettuun oraaliseen asikloviiriyliannokseen on liittynyt ruoansulatuselimistön oireita (kuten pahoinvointi ja oksentelu) ja neurologisia oireita (päänsärky ja sekavuus). Suonensisäisesti annettu yliannos on nostanut seerumin kreatiniinitasoa ja siten aiheuttanut munuaisten toimintahäiriöitä. Neurologisia oireita, kuten sekavuutta, harha-aistimuksia, ärtyneisyyttä, kouristuksia ja koomaa, on kuvattu suonensisäisten yliannosten yhteydessä.

Yliannostuksen hoito:

Potilaita on seurattava tarkasti toksisten vaikutusten varalta. Hemodialyysi nopeuttaa asikloviirin poistumista verestä huomattavasti, joten sitä voidaan käyttää hoitona, jos yliannos aiheuttaa oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä
ATC-koodi: J05AB11

Valasikloviiri, joka on viruslääke, on asikloviirin L-valiiniesteri. Asikloviiri on puriin (guaniinin) nukleosidianalogi.

Vaikutustapa:

Valasikloviiri muuttuu ihmisessä nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi ilmeisesti valasikloviirihydrolaasientsyymien vaikutuksesta.

Asikloviiri on spesifinen herpesvirusten estäjä, joka tehoaa in vitro tyypin 1 ja 2 herpes simplex -viruksiin (HSV), varicella zoster -viruksiin (VZV), sytomegalovirukseen (CMV), Epstein-Barr -virukseen (EBV) ja herpes 6 -virukseen (HHV-6). Asikloviiri estää herpesviruksen DNA-synteesiä fosforyloiduttuaan aktiiviksi trifosfaatikseen.

Fosforylaation ensimmäinen vaihe vaatii virusspesifisen entsyymin vaikutuksen. HSV:n, VZV:n ja EBV:n osalta tämä entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi, jota on vain viruksen infektoimissa soluissa. CMV:n osalta selektiivisyys syntyy siten, että fosforylaation välittää ainakin osittain UL97:n fosfotransferaasigeenituote. Se, että asikloviirin aktivaatio vaatii virusspesifisen entsyymin vaikutuksen, selittää suurimmalta osalta sen selektiivisyyden.

Fosforylaatioprosessin (monofosfaatista trifosfaatiksi) saattavat loppuun solun kinaasit.

Asikloviiritrifosfaatti estää kilpailemalla viruksen DNA-polymeraasin, ja tämän nukleosidianalogin inkorporoituminen saa aikaan ehdottoman ketjun päättymisen, mikä pysäyttää viruksen DNA-synteesin ja estää viruksen replikaation.

CMV:n estohoitoa valasikloviiri vähentää merkittävästi HSV:n aiheuttamia sairauksia munuaisensiirtopotilailla.

Laajat asikloviirihoitoa tai -estohoitoa saaneiden HSV- ja VZV-potilaiden kliinisten viruseristysten tutkimukset ovat osoittaneet, että sellaisia viruksia, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut, on erittäin harvoin immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla. Ne ovat harvinaisia myös voimakkaasti

immunosuppressoiduilla potilailla, kuten elimen- tai luuytimensiirtopotilailla, potilailla, jotka saavat kemoterapiaa malignien tautien hoitoon, ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Yleensä resistenssi johtuu tymidiinikinaasin suhteen vajavaisesta fenotyypistä; tällaiset virukset eivät menesty ihmisessä. Harvinaisissa tapauksissa alentunut herkkyys asikloviirille on ollut seurausta muutoksista joko tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Näiden varianttien virulenssi on samaa luokkaa kuin tavallisen "villin" virustyyppin.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset ominaisuudet:

Oraalisesti annettu valasikloviiri imeytyy hyvin ja muuttuu nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan valasikloviirihydrolaasi, ihmisen maksan erittämä entsyymi.

Asikloviirin biologinen hyväksikäyttö 1 000 mg:sta valasikloviiria on 54 %; ruoka ei vähennä tätä. Terveillä henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaalia, yksittäiset 250–2 000 mg:n valasikloviiriannokset saavat aikaan keskimäärin 10–37 µM:n (2,2–8,3 µg/ml:n) huippupitoisuuden plasmassa keskimäärin 1–2 tuntia annoksen ottamisesta.

Valasikloviirin korkeimmat pitoisuudet plasmassa ovat vain 4 % asikloviiritasoista. Nämä ovat mitattavissa 30–100 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen; kolmen tunnin kuluttua määrät eivät ole enää mitattavissa.

Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia sekä yksittäisannoksen että toistuvien annosten jälkeen. Asikloviirin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (15 %).

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, asikloviirin puoliintumisaika plasmassa sekä yksittäisen että toistuvan valasikloviiriannon jälkeen on noin 3 tuntia. Loppuvaiheen munuaistautilia sairastavilla asikloviirin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika valasikloviirin annon jälkeen on noin 14 tuntia.

Alle 1 % otetusta valasikloviiriannoksesta on mitattavissa virtsasta muuttumattomana. Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % mitatusta) ja tunnettuna asikloviirin metaboliittina, 9-karboksi-metoksimetyyliguaaniinina (CMMG).

Valmisteen ominaisuudet potilailla

Herpes zoster- ja herpes simplex -infektiot eivät muuta valasikloviirin tai asikloviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi oraalisen valasikloviiriannoksen jälkeen.

HIV-potilailla asikloviirin hajoamis- ja farmakokineettiset ominaisuudet yksittäisten tai useampien oraalisten 1 000:n tai 2000 mg:n valasikloviiriannosten jälkeen eivät poikkea muuten terveiden potilaiden ominaisuuksista.

Elimensiirtopotilailla, jotka saavat 2 g valasikloviiria neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet ovat samanlaisia tai korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, jotka saavat saman annoksen. Arvioidut päivittäiset AUC-arvot ovat huomattavasti korkeampia.

Päivittäinen asikloviirin AUC (plasman pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä alue) olisi valasikloviirin 1 000 mg:n annoksen jälkeen noin kaksi kertaa ja 8 000 mg:n annoksen jälkeen noin yhdeksän kertaa suurempi kuin suun kautta otettavan asikloviirin 1 000 mg:n päivittäisen annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

In vitro- ja in vivo -mutageenisuustutkimusten tulokset osoittavat, että on epätodennäköistä, että valasikloviiri aiheuttaisi geneettistä riskiä ihmiselle.

Karsinogeenisuus:

Valasikloviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä biologisissa tutkimuksissa.

Teratogeenisuus:

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla. Valasikloviiri metaboloituu melkein täydellisesti asikloviiriksi. Ihon alle pistetty asikloviiri ei saanut aikaan rotilla tai kaneilla teratogeenisia vaikutuksia kansainvälisesti hyväksytyissä tutkimuksissa. Lisätutkimuksissa rotilla havaittiin sikiöissä poikkeamia

ihonalaisilla annoksilla, jotka saivat plasmassa aikaan pitoisuuden 100 µg/ml (mikä on paljon suurempi kuin ihmisellä käytettävä terapeuttilinen taso) ja olivat emälle toksisia.

Hedelmällisyys:

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Laktoosimonohydraatti

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Titaanidioksidi (E 171)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

10, 30, 42 ja 90 tablettia PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23488

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.08.2008