

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valorin 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia (hydraatti) määrän, joka vastaa 500 mg valasikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sininen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti (18,4 x 7,2 mm), jonka molemmilla puolilla on osittainen jakouurre. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”F” ja toiselle puolelle ”9” ja ”3”.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster virus (VZV) -infektiot – herpes zoster

Valasikloviiria käytetään *herpes zoster* -infektion (vyöruusun) ja silmän alueen *herpes zoster* -infektion hoitoon immunokompetenteilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Valasikloviiria käytetään vyöruusun hoitoon aikuisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea immunosuppressio (ks. kohta 4.4).

Herpes simplex -virusinfektiot (HSV)

Valasikloviiria käytetään

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, mukaan lukien
 - genitaalisherpeksen primaari-infektion hoito immunokompetenteilla potilailla
 - uusiutuneen genitaalisherpeksen hoito immunokompetenteilla ja immuunipuutteellisilla potilailla
 - genitaalisherpesinfektioiden uusiutumisen ehkäisy immunokompetenteilla ja immuunipuutteellisilla potilailla
- uusiutuneiden silmän alueen HSV-infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla sekä immuunipuutteellisilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty HSV-infektion saaneilla potilailla, joiden immuunivaste on puutteellinen muiden syiden kuin HIV-infektion vuoksi (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirusinfektiot (CMV)

Valasikloviiri on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion (CMV) aiheuttamien ja elinsiirrosta seuraavien

tautien estohoidoksi aikuisilla ja nuorilla (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varicella zoster virus (VZV) -infektiot – herpes zoster

Potilaita tulee neuvoa aloittamaan hoito mahdollisimman pian *herpes zoster* -diagnoosin jälkeen. Tietoja ei ole yli 72 tuntia vyöruusuhoituman puhkeamisen jälkeen aloitetusta hoidosta.

Immunokompetentit aikuiset

Immunokompetenttien potilaiden annos on 1 000 mg kolmesti vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan (3 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Immuunipuutteelliset aikuiset

Immuunipuutteellisten potilaiden annos on 1 000 mg kolmesti vuorokaudessa vähintään seitsemän vuorokauden ajan (3 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos) ja kahden vuorokauden ajan vaurioalueiden kuorettumisen jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Viruslääkehoitoa suositellaan immuunipuutteellisille potilaille, joilla ilmenee oireita viikon kuluessa vesikkeliön muodostumisesta, tai milloin tahansa ennen vaurioalueiden täydellistä kuorettumista.

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

Immunokompetentit aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat)

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa (1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannos). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta).

Uusintainfektioiden yhteydessä hoidon keston tulee olla kolmesta viiteen vuorokautta. Primaari-infektioiden yhteydessä, jotka voivat olla vaikeampia, hoitoa saatetaan joutua jatkamaan kymmeneen vuorokauteen. Annostus on aloitettava mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. *Herpes simplex* -infektion uusiutumisen yhteydessä annostus on ihanteellista aloittaa infektion esioirevaiheessa tai välittömästi ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Valasikloviiri voi estää leesioiden muodostumisen, kun sitä otetaan HSV-infektion uusiutumisen ensimerkkien ja oireiden ilmaantuessa.

Herpes labialis

Herpes labialis -infektion (yskänrokon) yhteydessä 2 000 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan on tehokas hoito aikuisilla ja nuorilla. Toinen annos tulee ottaa noin 12 tuntia (ei aiemmin kuin 6 tuntia) ensimmäisen annoksen jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Tätä annostusta käytettäessä hoidon ei pidä jatkua yhtä vuorokautta pidempään, koska on osoitettu, ettei siitä ole enempää kliinistä hyötyä. Hoito tulee aloittaa heti yskänrokon ensimmäisten oireiden (esimerkiksi kihelmöinnin, kutinan tai polttelun) ilmaantuessa.

Immuunipuutteelliset aikuiset

Immuunipuutteellisten potilaiden HSV-infektion hoidossa annos on 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään viiden vuorokauden ajan potilaan kliinisen ja immunologisen tilan arvioinnin jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta). Paras kliininen hyöty saavutetaan, kun hoito aloitetaan 48 tunnin kuluessa. Leesioiden kehittymistä on suositeltavaa seurata tarkasti.

Herpes simplex -virusinfektioiden (HSV) uusiutumisen ehkäisy aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Immunokompetentit aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat)

Annos on 500 mg valasikloviiria kerran vuorokaudessa. Joillekin potilaille, joilla infektio uusiutuu hyvin usein (≥ 10 vuodessa ilman hoitoa), saattaa olla hyödyllisempää ottaa 500 mg:n vuorokausiannos jaettuna (250 mg kahdesti vuorokaudessa). Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Hoito tulee arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Immuunipuutteelliset aikuiset

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä). Hoito tulee arvioida uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Sytomegalovirusinfektion (CMV) estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Valasikloviiri-annos on 2 000 mg neljästi vuorokaudessa. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Annosta tulee pienentää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta Heikentynyt munuaisten toiminta jäljempänä).

Hoidon kesto on tavallisesti 90 vuorokautta, mutta hoitoa saatetaan joutua pidentämään potilailla, joiden infektioriski on suuri.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Valasikloviirin tehoa ei ole arvioitu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Munuaisten heikentyneen toiminnan mahdollisuus iäkkäillä potilailla tulee ottaa huomioon, ja annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. jäljempänä oleva kohta Heikentynyt munuaisten toiminta). Riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa valasikloviiria potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia. Valasikloviiri-annosta tulee pienentää alla olevan taulukon 1 mukaisesti potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Ajoittaista hemodialyysihoitoa saaville potilaille valasikloviiri-annos tulee antaa hemodialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi, erityisesti silloin, kun munuaisten toiminta muuttuu nopeasti, esimerkiksi heti munuaissiirron tai siirteen tarttumisen jälkeen. Valasikloviiri-annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

1 000 mg:n valasikloviiri-annoksella aikuisilla potilailla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea kirroosi (maksan synteetit toiminta on säilynyt). Pitkälle edennyttä kirroosia (häiriöt maksan synteetit toiminnassa ja näyttöä porttilaskimon verenkierron oikovirtauksesta systeemiseen verenkiertoon) sairastavista aikuisista potilaista saatujen farmakokineettisten tulosten perusteella annostusta ei ilmeisesti tarvitse muuttaa. Kliinisiä kokemuksia on kuitenkin vain vähän. Suuremmat annokset (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa), ks. kohta 4.4.

Taulukko 1. ANNOKSEN MUUTTAMINEN HEIKENTYNEESSÄ MUNUAISTEN TOIMINNASSA

Käyttöaiheet	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valasikloviiri-annos ^a
<i>Varicella Zoster</i> -virusinfektiot (VZV)		
<i>Herpes zoster -infektion (vyöruusun) hoito</i> immunokompetenteilla ja immuunipuutteellisilla aikuisilla	≥ 50	1 000 mg 3 kertaa/vrk
	30–49	1 000 mg 2 kertaa / vrk
	10–29	1 000 mg kerran vuorokaudessa
	< 10	500 mg kerran vuorokaudessa
<i>Herpes simplex</i> -virusinfektiot (HSV)		
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30	500 mg 2 kertaa / vrk
	< 30	500 mg kerran vuorokaudessa
- immuunipuutteelliset aikuiset	≥ 30	1 000 mg 2 kertaa / vrk
	< 30	1 000 mg kerran vuorokaudessa
<i>Herpes labialis -infektioiden (yskänrokon) hoito</i> immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla (vaihtoehtoinen 1 vuorokauden annos)	≥ 50	2 000 mg 2 kertaa yhtenä vuorokautena
	30–49	1 000 mg 2 kertaa yhtenä vuorokautena
	10–29	500 mg 2 kertaa yhtenä vuorokautena
	< 10	500 mg kerta-annoksena
<i>HSV-infektioiden ehkäisy</i>		
- immunokompetentit aikuiset ja nuoret	≥ 30	500 mg kerran vuorokaudessa ^b
	< 30	250 mg kerran vuorokaudessa
- immuunipuutteelliset aikuiset	≥ 30	500 mg 2 kertaa / vrk
	< 30	500 mg kerran vuorokaudessa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV)		
<i>CMV-infektion estohoito</i> aikuisilla ja nuorilla elinsiirtopotilailla	≥ 75	2 000 mg 4 kertaa/vrk
	50–<75	1 500 mg 4 kertaa/vrk
	25–<50	1 500 mg 3 kertaa/vrk
	10–<25	1 500 mg 2 kertaa / vrk
	< 10 tai dialyysissä	1 500 mg kerran vuorokaudessa

a Ajoittaista dialyysihoitoa saaville potilaille annos tulee antaa dialyysin jälkeen dialyysipäivinä.
b HSV-infektioiden ehkäisyssä immunokompetenteilla potilailla, joilla on ollut ≥ 10 uusiutumisinfektiota vuodessa, saatetaan saavuttaa paremmat tulokset annoksella 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteytys

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidettaessa potilaita, joilla on nestevajauksen vaara (erityisesti iäkkäät potilaat).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat sekä iäkkäät potilaat

Asikloviiri eliminoiduu munuaispuhdistuman kautta. Siksi valasikloviiri-annosta tulee pienentää potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyttä iäkkäillä potilailla, ja siksi annoksen pienentämisen tarve tulee ottaa huomioon tällä potilasryhmällä. Sekä iäkkäillä potilailla että potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, on tavanomaista suurempi riski saada neurologisia haittavaikutuksia. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti tällaisten haittavaikutusten havaitsemiseksi. Ilmoitetuissa tapauksissa nämä haittavaikutukset korjaantuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Suuremmat valasikloviiri-annokset heikentyneen maksan toiminnan ja maksasiirron yhteydessä

Tietoja ei ole saatavilla suurempien valasikloviiri-annosten (4 000 mg tai enemmän vuorokaudessa) käytöstä potilailla, joilla on jokin maksasairaus. Erityisiä tutkimuksia valasikloviirista ei ole tehty maksasiirtopotilailla. Tämän vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa yli 4 000 mg:n annoksia näille potilaille.

Zoster-infektion hoito

Kliinistä vastetta tulee seurata tarkasti erityisesti immuunipuutteellisilla potilailla. Laskimonsisäistä viruslääkehoitoa tulee harkita, kun suun kautta annettavalla hoidolla saavutetun vasteen katsotaan olevan riittämätön.

Sellaisia potilaita, joilla on komplisoitunut *herpes zoster*, ts. sellainen, johon liittyy sisäelinten vaikutusta, yleistynyt *herpes zoster*, motorikkaan liittyvää neuropatiaa, enkefaliitti ja aivoverenkiertoon liittyviä komplikaatioita, tulee hoitaa laskimonsisäisellä viruslääkehoidolla.

Lisäksi laskimonsisäisellä viruslääkehoidolla tulee hoitaa sellaisia immuunipuutteellisia potilaita, joilla on silmän alueen *herpes zoster*, tai potilaita, joilla on suuri sairauden yleistymisen ja sisäelinten vaikutuksen riski.

Genitaalierpesinfektion tarttuminen

Potilaita tulee neuvoa välttämään yhdyntää silloin, kun heillä on oireita, vaikka viruslääkehoito olisi aloitettu. Virusten erittyminen vähenee huomattavasti viruslääkkeillä toteutettavan ehkäisyhoidon aikana. Tartuntavaara on kuitenkin olemassa. Tämän vuoksi valasikloviiri-hoidon lisäksi suositellaan, että potilaat kiinnittävät huomiota turvalliseen seksikäyttäytymiseen.

Silmän alueen HSV-infektiot

Kliinistä vastetta tulee seurata tarkasti näillä potilailla. Laskimonsisäistä viruslääkehoitoa tulee harkita, kun suun kautta annettavalla hoidolla saavutettu vaste ei todennäköisesti ole riittävä.

CMV-infektiot

Valasikloviirin tehokkuutta koskevat tiedot, jotka on saatu sellaisista potilaista, joilla on suuri CMV-

sairauksien (esimerkiksi CMV-positiivinen luovuttaja / CMV-negatiivinen saaja tai antitymosyytti globuliinin induktiohoito) riski, osoittavat valasikloviirin sopivan käytettäväksi näillä potilailla vain silloin, kun turvallisuuskysymykset sulkevat pois valgansikloviirin tai gansikloviirin käytön.

CMV-sairauksien estohoidossa tarvittava suuri valasikloviiri-annos saattaa aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, mukaan lukien keskushermoston poikkeamia, kuin pienemmällä, muissa käyttöaiheissa annetuilla annoksilla on havaittu (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata tarkasti munuaisten toiminnan muutosten varalta, ja annosta tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valasikloviiria ja nefrotoksiineja sisältäviä lääkevalmisteita tulee käyttää yhdessä varoen, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti tällaisia lääkevalmisteita käytettäessä. Tämä koskee tällaisten lääkevalmisteiden antamista samanaikaisesti aminoglykosidien, platinan orgaanisten yhdisteiden, jodivarjoaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin, takrolimuusin, simetidiinin ja probenesidin kanssa.

Asikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomassa muodossa virtsaan aktiivisen munuaistiehyiden erityksen kautta. 1 000 mg:n valasikloviiri-annoksen jälkeen simetidiini ja probenesidi vähentävät asikloviirin munuaispuhdistumaa noin 25 % ja lisäävät asikloviirin AUC-arvoa noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivisen erityksen munuaisten kautta. Simetidiini ja probenesidi yhdessä valasikloviirin kanssa lisäävät asikloviirin AUC-arvoa noin 65 %. Muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet (esimerkiksi tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivisen tiehyterityksen kanssa tai estävät sen, voivat lisätä asikloviiripitoisuuksia tämän mekanismin kautta. Vastaavasti myös valasikloviirin antaminen voi lisätä samanaikaisesti annettavien aineiden pitoisuuksia plasmassa.

Valasikloviirista (esimerkiksi *herpes zoster*-infektion hoitoannoksina tai CMV:n estohoitoannoksina) suuremman asikloviirialtistuksen saavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti lääkkeitä, jotka estävät aktiivisen munuaistiehyiden erityksen.

Asikloviirin sekä mykofenolaattimotefiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressantti) inaktiivisen metaboliitin plasma-AUC-arvojen on todettu nousevan, kun näitä aineita annetaan yhtä aikaa. Muutoksia ei ole havaittu huippupitoisuuksissa eikä AUC-arvoissa annettaessa valasikloviiria ja mykofenolaattimotefiilia samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Kyseisen yhdistelmän käytöstä on vain vähän kliinisiä kokemuksia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereissä on saatavilla rajallinen määrä tietoa valasikloviirin käytöstä ja kohtuullinen määrä tietoa asikloviirin käytöstä raskauden aikana (rekistereissä on dokumentoitu raskauden onnistuminen naisilla, jotka ovat altistuneet valasikloviirille tai suun kautta tai laskimonsisäisesti annetulle asikloviirille [valasikloviirin aktiiviselle metaboliitille]): 111 ja 1 246 raskaudesta (29 ja 756 altistunut raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana) ja valmisteen myyntiintulon jälkeen saadut kokemukset osoittavat, ettei epämuodostumia eikä toksisuutta sikiöllä tai vastasyntyneellä ole havaittu. Eläinkokeissa valasikloviirilla ei ole havaittu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Valasikloviirin tärkein metaboliitti, asikloviiri, erittyy rintamaitoon. Valasikloviirin hoitoannoksilla ei kuitenkaan odoteta olevan vaikutusta rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille, koska lapsen saama annos on alle kaksi prosenttia laskimonsisäisesti annetusta asikloviiriannoksesta, joka annetaan hoitona vastasyntyneen herpes-infektioon (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulee käyttää varoen

imetyksen aikana ja ainoastaan kliinisen tarpeen mukaan.

Hedelmällisyys

Valasikloviiri ei vaikuttanut annoksen suun kautta saaneiden rottien hedelmällisyyteen. Asikloviirin suurilla parenteraalisilla annoksilla on havaittu kivesten surkastumista ja aspermatogeneesia rotilla ja koirilla. Valasikloviirilla ei ole tehty ihmisen hedelmällisyyden tutkimuksia, mutta 20 potilaalla ei ilmoitettu muutoksista sperman määrässä, liikkuvuudessa eikä morfologiassa kuuden kuukauden hoidon jälkeen, jonka aikana potilaat saivat 400–1 000 mg asikloviiria vuorokaudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaiden kliininen tila ja valasikloviirin haittavaikutusprofiili tulee ottaa huomioon harkittaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Lisäksi lääkkeen toimintakykyä heikentävää vaikutusta tällaisten toimien yhteydessä ei ole mahdollista ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset, joista valosikloviirilla kliinisissä kokeissa hoidetut potilaat ilmoittivat vähintään kerran, olivat päänsärky ja pahoinvointi. Vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombositopenista purppuraa / hemolyyttista ureemista oireyhtymää, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia toimintahäiriöitä käsitellään tarkemmin muissa kohdissa.

Haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa elinluokitusjärjestelmän luokittelun ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutusten luokittelussa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia:

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella, jos tutkimuksissa todettiin yhteys valasikloviiriin.

Sellaisista haittavaikutuksista, joita on tunnistettu valmisteen myyntiintulon jälkeen saaduista kokemuksista, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, haittavaikutuksen yleisyysluokka on määritetty käyttämällä piste-estimaatin varovaisinta arvoa ("kolmen sääntöä"). Haittavaikutusten yleisyysluokka on määritetty valmisteen myyntiintulon jälkeen saaduista kokemuksista tunnistettujen ja kliinisissä tutkimuksissa havaittujen, valasikloviiriin liittyvien haittavaikutusten tutkimuksissa esiintyvyyden perusteella. Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokanta perustuu 5 855 koehenkilöön, jotka on altistettu valasikloviirille kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin useita käyttöaiheita (*herpes zoster*-infektion hoito, genitaalierpeksen hoito/ehkäisy ja yskänrokon hoito).

Kliinisten tutkimusten tiedot

Hermosto	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	pahoinvointi

Myyntiintulon jälkeen saadut tiedot

Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	leukopenia, trombositopenia

Leukopeniaa on ilmoitettu pääasiassa immuunipuutteisilla potilailla.	
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	anafylaksi
Psyykkiset häiriöt ja hermosto	
Yleinen:	huimaus
Melko harvinainen:	sekavuus, aistiharhat, alentunut tajunnan taso, vapina, levottomuus
Harvinainen:	ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoosioireet, sekavuustilat
Neurologiset häiriöt, jotka joskus voivat olla vakavia, saattavat liittyä enkefalopatiaan ja niihin saattaa liittyä sekavuutta, levottomuutta, kouristuksia, aistiharhoja ja koomaa. Nämä haittavaikutukset korjaantuvat yleensä ja niitä esiintyy yleensä sellaisilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, tai muiden altistavien tekijöiden yhteydessä (ks. kohta 4.4). Neurologisia reaktioita on havaittu suuria valasikloviiri-annoksia (8 g/vrk) CMV:n estohoitona saavilla elinsiirtopotilailla useammin kuin pienempiä annoksia muihin käyttöaiheisiin saavilla potilailla.	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	dyspnea
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	oksentelu, ripuli
Melko harvinainen:	vatsavaivat
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	korjautuva maksan toiminta-arvojen suureneminen (esimerkiksi bilirubiini, maksaentsyymit)
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleinen:	ihottumat, mm. valonyliherkkyys, kutina
Melko harvinainen:	urtikaria
Harvinainen:	angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	munuaiskipu, hematuria (usein yhdessä muiden munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten kanssa)
Harvinainen:	heikentynyt munuaisten toiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka saavat suositusta suurempia annoksia).
Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan. Asikloviirikiteiden muodostumisesta tiehyissä on myös ilmoitettu. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidon aikana (ks. kohta 4.4).	

Lisätietoja erityisryhmistä

Munuaisten vajaatoimintaa, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiamia ja trombosytopeniaa (toisinaan yhtä aikaa) on ilmoitettu vaikeasti immuunipuutteisilla aikuisilla potilailla, etenkin potilailla, joilla oli pitkälle edennyt HIV-infektio, kun nämä potilaat käyttivät suuria valasikloviiri-annoksia (8 g/vrk) pitkiä aikoja kliinisten tutkimusten yhteydessä. Näitä löydöksiä on havaittu myös samoja perussairauksia tai samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutista munuaisten vajaatoiminnasta ja neurologisista oireista, kuten sekavuudesta, aistiharhoista, levottomuudesta, alentuneesta tajunnan tasosta ja koomasta, on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksen valasikloviiria. Pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä myös. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta tahaton yliannostus voidaan välttää. Useissa ilmoitetuissa tapauksissa kyse oli potilaista, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt, ja iäkkäistä potilaista, jotka saivat toistuvasti yliannoksen, koska annosta ei ollut pienennetty asianmukaisesti.

Hoito

Potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden merkkien varalta. Hemodialyysi tehostaa merkittävästi asikloviirin eliminaatiota verestä, joten sitä voidaan harkita oireita aiheuttavan yliannostuksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Valasikloviiri muuttuu ihmisessä nopeasti ja lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan valasikloviirihydrolaasi.

Asikloviiri estää spesifisesti herpesvirusten toimintaa ja tehoaa *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 edellyttää jonkin virusspesifisen entsyymin toimintaa. HSV-, VZV- ja EBV-virusten kohdalla kyseinen entsyymi on viruksen tymidiinikinaasi (TK), jota esiintyy vain viruksen infektoimissa soluissa. CMV:n osalta selektiivisyys syntyy siten, että ainakin osittain fosforylaation välittää UL97:n fosfotransferaasigeenituote. Se, että asikloviirin aktivaatio vaatii virusspesifisen entsyymin vaikutuksen, selittää suurimmalta osalta sen selektiivisyyden.

Fosforylaatioprosessin loppuosa (konversio monofosfaatista trifosfaatiksi) tapahtuu solun kinaasien välityksellä. Asikloviiritrifosfaatti estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasia. Tämän nukleosidianalogin liittyminen viruksen DNA-ketjuun aiheuttaa ketjun päättymisen, jolloin viruksen DNA-synteesi pysähtyy ja viruksen monistuminen estyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä siitä, että fenotyypistä puuttuu tymidiinikinaasi. Tällaisen viruksen selviytymismahdollisuudet luonnollisen isännän elimistössä ovat tavanomaista huonommat. Asikloviiriherkkyyden heikentymisen on kuvattu johtuneen pienistä muutoksista joko viruksen

tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Näiden varianttien virulenssi on suunnilleen samanlainen kuin villityyppisen viruksen.

Asikloviirihoitoa tai -estohoitoa käyttäviltä potilailta saatujen kliinisten HSV- ja VZV-isolaattien seuranta on osoittanut, että virukset, joiden herkkyys asiklovirille on heikentynyt, ovat erittäin harvinaisia immuunipuolustukseltaan normaaleilla henkilöillä ja niitä tavataan vain silloin tällöin vaikeasti immuunipuutteisilla henkilöillä, esimerkiksi elin- tai luuydinsiirteen saaneilla henkilöillä, kemoterapiaa saavilla syöpäpotilailla ja HIV-positiivisilla henkilöillä.

Kliiniset tutkimukset

Varicella Zoster -virusinfektio

Valasikloviiri nopeuttaa kivunlievitystä: se lyhentää *herpes zoster* -infektioon liittyvän kivun kestoa ja vähentää niiden potilaiden osuutta, joilla esiintyy *herpes zoster* -infektioon liittyvää kipua. Tämä kattaa myös akuutin ja yli 50-vuotiailla potilailla myös herpes-infektion jälkeisen hermosäryn. Valasikloviiri vähentää silmän alueen *herpes zoster* -infektion silmäkomplikaatioiden riskiä.

Laskimonsisäisen hoidon katsotaan yleensä olevan standardin mukainen *herpes zoster* -infektion hoito immuunipuutteisilla potilailla. Rajalliset tiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että valasiklovirista on kliinistä hyötyä VZV-infektion (*herpes zoster*) hoidossa tietyillä immuunipuutteisilla potilailla, muun muassa sellaisilla potilailla, joilla on syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, lymfooma, leukemia tai kantasolusiirteitä.

Herpes simplex -virusinfektiot

Valasikloviiriä tulee antaa silmän alueen HSV-infektioiden hoitona soveltuvien hoito-ohjeiden mukaan.

Tutkimuksia genitaalierpeksen hoidosta ja ehkäisystä valasiklovirilla on tehty potilailla, joilla on sekä HIV- että HSV-infektio ja joilla keskimääräinen CD4-solumäärä oli > 100 solua/mm³. Valasikloviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa oli tehokkaampi kuin 1 000 mg kerran vuorokaudessa oireisten uusintainfektioiden estossa. Uusintainfektioiden hoidossa valasiklovirilla 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa oli sama vaikutus episodin keston kuin asiklovirilla annoksella 200 mg viidesti vuorokaudessa. Valasikloviiriä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea immuunikato.

Valasiklovirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasiklovirin on osoitettu olevan tehokas *herpes labialis* -infektioiden (yskänrokon), kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuvan mukosiitin, kasvoihin palanneen HSV-infektion uusiutumisen ja *herpes gladiatorum* -infektion hoidossa. Asiklovirista aiemmin saatujen kokemusten perusteella valasikloviiri vaikuttaa olevan yhtä tehokas kuin asikloviiri *erythema multiforme*, *eczema herpeticum* ja herpes-viruksen aiheuttamien ajosten hoidossa.

Valasiklovirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumista immunokompetenteilla aikuisilla, kun sitä otetaan ehkäisyhoitona ja potilaat kiinnittävät huomiota turvalliseen seksikäyttäytymiseen. Lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkotutkimus on tehty 1 484 heteroseksuaalisella, immunokompetentilla aikuisella parilla, joilla oli diskordantti HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat huomattavan tartuntariskin alenemisen: 75 % (oireellinen HSV-2-infektion tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (yleinen HSV-2-infektion tartunta) valasiklovirilla lumelääkkeeseen verrattuna. Virusten erittymistä koskeneeseen alatutkimukseen osallistuneiden koehenkilöiden joukossa valasikloviiri vähensi erittymistä merkittävästi (73 %) lumelääkkeeseen verrattuna (lisätietoja tarttumisen vähenemisestä, ks. kohta 4.4).

Sytomegalovirusinfektio (ks. kohta 4.4)

CMV-infektion estohoito valasiklovirilla elinsiirron (munuaisen, sydämen) saavilla potilailla vähentää akuutin siirteen hylkimisen, opportunististen infektioiden ja muiden herpes-virusinfektioiden (HSV, VZV) ilmaantuvuutta. Suoraa vertailevaa tutkimusta ei ole tehty valgansiklovirin kanssa

optimaalisen terapeuttisen hoidon määrittämistä varten elinsiirtopotilaille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Valasikloviirista saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 3,3–5,5-kertainen aiemmin havaittuun suun kautta otettavaan asikloviiriin verrattuna. Kun valasikloviiria annetaan suun kautta, se imeytyy hyvin ja nopeasti ja muuttuu lähes täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi. Tämän muuttumisen saa ilmeisesti aikaan ihmisen maksasta eristetty entsyymi, valasikloviirihydrolaasi. 1 000 mg:n valasikloviiri-annoksesta saatavan asikloviirin biologinen hyötyosuus on 54 %, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Valasikloviirin farmakokineetiikka ei ole annoksesta riippuvainen. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa. C_{\max} nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeuttisen annostason puitteissa. Biologinen hyötyosuus laskee, kun annos ylittää 500 mg. Alla on esitetty asikloviirin farmakokineettisten (PK) parametrien arviot yksittäisten 250–2 000 mg:n valasikloviiri-annosten jälkeen, jotka annettiin terveille koehenkilöille, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Asikloviirin PK-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 = pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala. C_{\max} - ja AUC-arvot ovat keskiarvoja ± vakiopoikkeama. T_{\max} on mediaani ja alue.

Muuttumattoman valasikloviirin huippupitoisuudet plasmassa ovat vain noin 4 % asikloviirin huipputasoista, ne ilmaantuvat keskimäärin 30–100 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ja ovat mitattavan määrän rajalla tai sen alle kolme tuntia annoksen antamisen jälkeen. Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineettiset profiilit ovat samanlaiset kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. *Herpes zoster*-, *herpes simplex*- ja HIV-infektiot eivät muuta merkittävästi valasikloviirin ja asikloviirin farmakokineetiikkaa terveisiin aikuisiin verrattuna, kun valasikloviiri on annettu suun kautta. Elinsiirtopotilailla, jotka saivat 2 000 mg valasikloviiria neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet olivat samanlaiset tai suuremmat kuin saman annoksen saaneilla terveillä vapaaehtoisilla. Arvioidut AUC-vuorokausiarvot ovat selvästi suuremmat.

Jakautuminen

Valasikloviiri sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin (15 %) plasman proteiineihin. Munuaisten toiminta ei vaikuta selkäydinnesteen (CSF) läpäisevyyteen, joka määritetään CSF-/plasma-AUC-suhteesta. Asikloviirin ja 8-OH-ACV -metaboliitin läpäisevyys oli noin 25 %, ja CMMG -metaboliitin läpäisevyys oli noin 2,5 %.

Biotransformaatio

Kun valasikloviiria annetaan suun kautta, se muuttuu asikloviiriksi ja L-valiiniksi alkureitin metaboliassa suolistossa ja/tai maksassa. Asikloviiri muuttuu vähäisessä määrin 9(karboksimetoksi)metyyliguanini (CMMG) -metaboliitiksi alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin kautta sekä 8-hydroksi-asikloviiri (8-OH-ACV) -metaboliitiksi aldehydioksidaasin kautta. Noin 88 % plasman yhdistetystä kokonaisaltistuksesta liittyy asikloviiriin, 11 % CMMG:hen ja 1 % 8-OH-ACV:hen. Valasikloviiri ja asikloviiri eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien kautta.

Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % palautuneesta annoksesta) ja asikloviirin CMMG -metaboliittina (noin 14 % palautuneesta annoksesta). 8-OH-ACV -metaboliittia on havaittavissa vain pieniä määriä virtsassa (< 2 % palautuneesta annoksesta). Alle 1 % annetusta valasikloviiri-annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin kolme tuntia sekä valasikloviirin kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Asikloviirin eliminaatio korreloituu munuaisten toimintaan, ja asikloviirille altistuminen lisääntyy munuaisten toiminnan heikentyessä enemmän. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 14 tuntia valasikloviirin antamisen jälkeen. Munuaisten toiminnan ollessa normaalia tämä aika on noin kolme tuntia (ks. kohta 4.2).

Asikloviirille ja sen CMMG- ja 8-OH-ACV -metaboliiteille altistumista plasmassa ja selkäydinnesteessä (CSF) arvioitiin vakaassa tilassa, kun useita valasikloviiri-annoksia oli annettu kuudelle koehenkilölle, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (keskimääräinen kreatiinipuhdistuma 111 ml/min, alueella 91–144 ml/min), jotka saivat 2 000 mg kuuden tunnin välein, ja kolmelle koehenkilölle, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen CLcr 26 ml/min, alueella 17–31 ml/min), jotka saivat 1 500 mg 12 tunnin välein. Plasmassa ja selkäydinnesteessä asikloviirin, CMMG:n ja 8-OH-ACV:n pitoisuudet olivat keskimäärin 2, 4 ja 5–6 kertaa suuremmat potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia.

Heikentynyt maksan toiminta

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että heikentynyt maksan toiminta vähentää valasikloviirin asikloviiriksi muuttumisen nopeutta, mutta ei muuttumismäärää. Vaikutusta asikloviirin puoliintumisaikaan ei ole.

Raskaana olevat naiset

Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetiikasta raskauden loppuvaiheessa tehty tutkimus on osoittanut, että raskaus ei vaikuta valasikloviirin farmakokinetiikkaan.

Erittyminen rintamaitoon

500 mg:n valasikloviiri-annoksen (suun kautta) ottamisen jälkeen asikloviirin huippupitoisuudet (C_{max}) rintamaidossa vaihtelivat 0,5-kertaisesta 2,3-kertaiseen verrattuna asikloviirin vastaavaan pitoisuuteen äidin seerumissa. Asikloviirin keskimääräinen pitoisuus rintamaidossa oli 2,24 mikrogrammaa/ml (9,95 mikromoolia/l). Kun äidin saama valasikloviiri-annos on 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, imetettävä vauva altistuu tällä tasolla rintamaidon välityksellä noin 0,61 mg:n/kg peroraaliselle asikloviiriannokselle vuorokaudessa. Asikloviirin eliminaation puoliintumisaika oli rintamaidossa samaa luokkaa kuin seerumissa. Muuttumatonta valasikloviiria ei havaittu äidin seerumissa, rintamaidossa eikä imeväisen virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisille aiheutuvaan vaaraan.

Valasikloviiri ei vaikuttanut annoksen suun kautta saaneiden uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla. Valasikloviiri metaboloituu lähes täydellisesti asikloviiriksi. Asikloviirin antaminen subkutaanisti kansainvälisesti hyväksytyissä kokeissa ei tuottanut teratogeenisiä vaikutuksia rotalla eikä kanilla. Rotilla tehdyissä lisätutkimuksissa havaittiin sikiön epämuodostumia ja toksisuutta emoissa subkutaaneilla annoksilla, joiden seurauksena asikloviirin pitoisuus plasmassa oli 100 mikrogrammaa/ml (> 10-kertainen verrattuna 2 000 mg:n valasikloviirin kerta-annokseen ihmisillä, joiden munuaisten toiminta on normaalia).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Povidoni K90
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Opadry sininen 13B50578
(Hypromelloosi, indigokarmiinia lumiinilakka (E132), titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, polysorbaatti).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus tai HDPE-pullo, jossa PP-korkki.

Läpipainopakkaus:

500 mg: 5, 8, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 ja 112 tablettia.

HDPE-pullo:

500 mg: 30 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25611

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. kesäkuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2018