

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valaciclovir Bluefish 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää valasikloviiri-hydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg valasikloviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoiset, kapselinmuotoiset, kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit. Tablettien toisella puolella on merkintä ”V” ja toisella puolella merkintä ”500”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu

Valaciclovir Bluefish on tarkoitettu herpes zosterin (vyöruusu) ja silmän zoster-infektioiden hoitoon aikuisilla, joilla on normaali immuunivaste (ks. kohta 4.4).

Valaciclovir Bluefish on tarkoitettu vyöruusun hoitoon aikuisilla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt immuunivaste (ks. kohta 4.4).

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot

Valaciclovir Bluefish -valmisteen käyttöaiheita ovat

- ihon ja limakalvojen HSV-infektioiden hoito ja estohoito:
 - genitaalierpeksen primaari-infektioiden hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoituilla aikuisilla
 - genitaalierpeksen uusintainfektioiden hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoituilla aikuisilla
 - uusiutuvan genitaalierpeksen estohoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali sekä immunosuppressoituilla aikuisilla
- silmän uusiutuvan HSV-infektion hoito ja estohoito (ks. kohta 4.4)

Kliinisiä lääketutkimuksia ei ole tehty sellaisilla HSV-infektioituneilla potilailla, joiden immunosuppression olisi aiheuttanut jokin muu syy kuin HIV-infektio (ks. kohta 5.1).

Sytomegalovirus (CMV) -infektiot

Valaciclovir Bluefish on tarkoitettu elinsiirron jälkeisen sytomegalovirusinfektion ja -taudin estohoitoon aikuisilla ja nuorilla (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Varicella zoster-viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu ja silmän zoster-infektiot

Potilaita tulee kehottaa aloittamaan hoito mahdollisimman pian vyöruusudiagnoosin jälkeen. Hoidon aloittamisesta myöhemmin kuin 72 tunnin kuluessa vyöruusuhoitotilan alkamisesta ei ole tietoja.

Immuunivasteeltaan normaalit aikuiset

Annos immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla on 1000 mg kolme kertaa vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3000 mg). Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Immunosuppressoidut aikuiset

Annos immunosuppressoiduilla potilailla on 1000 mg kolme kertaa vuorokaudessa vähintään seitsemän vuorokauden ajan (vuorokausiannos 3000 mg) ja kaksi vuorokautta leesioiden rupeutumisen jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Immunosuppressoiduille potilaille suositellaan antiviraalista hoitoa, jos se päästään aloittamaan viikon sisällä rakkuloiden muodostumisesta tai myöhemminkin, ennen kuin leesiot ovat täysin rupeutuneet.

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

Aikuiset ja nuoret (>12 -vuotiaat), joiden immuunivaste on normaali

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa (vuorokausiannos 1000 mg). Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten toiminnan häiriöt).

Uusintainfektioiden hoidon tulee kestää kolmesta viiteen vuorokautta. Primaari-infektioiden, jotka voivat olla vakavampia, hoitoa voi olla tarpeen pidentää kymmeneen vuorokauteen. Lääkkeen ottaminen tulee aloittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Herpes simplex -uusintainfektion kohdalla tämän tulisi parhaassa tapauksessa olla esioirevaiheessa tai heti, kun ensimmäiset merkit tai oireet ilmaantuvat. Valaciclovir Bluefish voi estää leesioiden kehittymisen, kun se otetaan heti ensimmäisten HSV-uusintainfektioon viittaavien merkkien ja oireiden ilmaannuttua.

Huuliherpes

Huuliherpeksen (yskänrokon) hoitoon 2000 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan on tehokas hoito aikuisille ja nuorille. Toinen annos tulee ottaa noin 12 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 6 tunnin kuluttua). Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta).

Kun käytetään tätä hoitomallia, hoidon ei tule kestää vuorokautta pitempään, koska tästä ei ole osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Hoito on aloitettava ensimmäisten yskänrokkoon viittaavien oireiden (esim. pistely, kutina tai polttava tunne) ilmaannuttua.

Immunosuppressoidut aikuiset

HSV-infektioiden hoitoon aikuisilla, joiden immuunivaste on heikentynyt, annos on 1000 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään viiden vuorokauden ajan, potilaan kliinisen tilan vakavuuden ja immunologisen tilan mukaan. Primaari-infektioiden, jotka voivat olla vakavampia, hoitoa voi olla tarpeen jatkaa kymmenen päivää. Lääkehoito tulee aloittaa mahdollisimman aikaisin. Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Maksimaalisen kliinisen hyödyn saavuttamiseksi hoito on aloitettava 48 tunnin kuluessa. Suositellaan, että leesioiden kehittymistä seurataan tarkoin.

Herpes simplex (HSV) -uusintainfektioiden estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12 -vuotiailla)

Aikuiset ja nuoret (≥ 12 -vuotiaat), joiden immuunivaste on normaali

Annos on 500 mg valasikloviiria kerran vuorokaudessa. Potilaat, joiden sairaus uusiutuu hyvin usein (vähintään 10 kertaa vuodessa ilman lääkitystä), voivat saada lääkityksestä lisähyötyä, kun 500 mg:n vuorokausiannos otetaan kahteen annokseen jaettuna (250 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Annosta on

pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Immunosuppressoidut aikuiset

Annos on 500 mg valasikloviiria kahdesti vuorokaudessa. Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Sytomegaloinfektioiden (CMV) ja -taudin estohoito aikuisilla ja nuorilla (≥ 12-vuotiailla)

Valasikloviiriannos on 2000 mg neljä kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. "Munuaisten vajaatoiminta" alla).

Hoidon kesto on yleensä 90 vuorokautta, mutta hoitoa voidaan jatkaa pitempään potilailla, joiden riski arvioidaan suureksi.

Erityisryhmät

Lapset

Valasikloviirin tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Iäkkäät potilaat

On huomioitava, että munuaisten toiminta voi olla vanhemmilla potilailla heikentynyt ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. alla Munuaisten vajaatoiminta). On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä.

Munuaisten vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta, kun valasikloviiria annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, valasikloviiriannosta on pienennettävä oheisen taulukon 1:n mukaisesti.

Hemodialyysipotilaille valasikloviiriannos tulee antaa heti hemodialyysin jälkeen.

Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi, varsinkin silloin, kun munuaisten toimintakyky muuttuu nopeasti, esim. heti munuais- tai kudossiirron jälkeen. Valasikloviiriannosta on muutettava tämän mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Valasikloviirin 1000 mg:n kerta-annoksella tehdyt tutkimukset aikuispotilailla osoittavat, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi (maksan synteeseitoiminta jäljellä).

Farmakokineettinen tieto aikuispotilaista, joilla on pitkälle edennyt kirroosi (maksan synteeseitoiminta heikentynyt ja merkkejä porttilaskimojärjestelmän shuntista) ei osoita tarvetta muuttaa annosta; kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Suurempien annosten (4000 mg tai enemmän vuorokaudessa) osalta ks. kohta 4.4.

Taulukko 1: ANNOS MUNUAISTEN VAJAATOIMINNASSA

Käyttöaihe	kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	valasikloviiriannos^a
Varicella zoster virus (VZV) -infektiot		
<i>Vyöruusun hoito</i>	≥50	1000 mg kolme kertaa/vrk
sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla	30 - 49	1000 mg kahdesti/vrk
että aikuisilla, joilla immuunivaste on	10 - 29	1000 mg kerran/vrk
normaali	<10	500 mg kerran/vrk
Herpes simplex (HSV) infektiot		

Käyttöaihe	kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	valasikloviiriannos ^a
<i>HSV-infektioiden hoito</i>		
aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥ 30 < 30	500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa
immunosuppressoidut aikuiset	≥ 30 < 30	1000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kerran vrk:ssa
<i>Huuliherpeksen (yskänrokon) hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden immuunivaste on normaali (vaihtoehtoinen 1 vrk hoito)</i>	≥ 50 30 – 49 10 – 29 < 10	2000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerta-annos
<i>HSV-infektioiden estohoito</i>		
- aikuiset ja nuoret, joiden immuunivaste on normaali	≥30 < 30	500 mg kerran vrk:ssa ^b 250 mg kerran vrk:ssa
- immunosuppressoidut aikuiset	≥30 < 30	500 mg kahdesti vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa
Sytomegalovirusinfektiot (CMV) <i>CMV-profylaksia aikuisilla ja nuorilla, joille on tehty elinsiirto</i>	≥75 50 - <75 25 - <50 10 - <25 <10 tai dialyysipotilas	2000 mg neljä kertaa/vrk 1500 mg neljä kertaa/vrk 1500 mg kolme kertaa/vrk 1500 mg kahdesti/vrk 1500 mg kerran/vrk

^a Hemodialyysipotilaille annos tulee antaa dialyysipäivinä hemodialyysin jälkeen.

^b HSV:n estohoitoon henkilöille, joiden immuunivaste on normaali ja joilla on vähintään 10 uusintainfektiota vuodessa, annos 250 mg kahdesti vuorokaudessa voi antaa paremman hoitotuloksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille, asikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteytystaso

On huolehdittava siitä, että kuivumisvaarassa olevat potilaat saavat riittävästi nestettä. Tämä koskee varsinkin iäkkäitä potilaita.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäät potilaat

Asikloviiri eliminoiduu munuaisten kautta ja sen vuoksi valasikloviiriannosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt ja sen vuoksi myös näiden potilaiden annosten pienentämistä on harkittava. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat suuremmassa vaarassa saada neurologisia häirtävaikutuksia ja heitä on seurattava tarkoin näiden vaikutusten varalta. Raportoiduissa tapauksissa reaktiot menivät yleensä ohi, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Korkeampien valasikloviiriannosten käyttö potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt sekä maksansiirtopotilailla

Suurempien valasikloviiriannosten (4000 mg tai enemmän) käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus, ei ole tietoja. Maksansiirtopotilailla ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia valasikloviirilla ja siten on noudatettava varovaisuutta, kun näille potilaille annetaan yli 4000 mg vuorokausiannoksia.

Käyttö vyöruusun hoidossa

Kliinistä vastetta on seurattava tarkoin, varsinkin immunosuppressoiduilla potilailla. On myös harkittava laskimonsisäisen antiviraalisen lääkityksen antamista, jos suun kautta otettavan hoidon tehoa ei arvioida riittäväksi.

Potilaille, joilla on komplisoitunut vyöruusu, ts. tauti on levinnyt sisäelimiin, yleistynyt, joilla on motorisia neuropatioita, enkefaliitti ja sydän/verisuonikomplikaatioita, antiviraalinen hoito tulee antaa laskimonsisäisesti.

Myös immunosuppressoiduille potilaille, joilla on silmän herpes zoster tai joilla on suuri vaara taudin yleistymiselle ja leviämiselle sisäelimiin, antiviraalinen hoito tulee antaa laskimonsisäisesti.

Genitaalierpeksen tartuttaminen

Potilaita tulee kehottaa välttämään yhdyntää oireiden aikana vaikka antiviraalinen lääkitys on aloitettu. Antiviraalisen estolääkityksen aikana viruseritys on merkittävästi vähäisempää. Silti tartuttamisen vaara on vielä olemassa. Sen vuoksi valasikloviirihoidon lisäksi suositellaan, että noudatetaan turvaseksin periaatteita.

Käyttö silmän HSV-infektioissa

Näiden potilaiden kliinistä vastetta tulee seurata tarkoin. On syytä harkita laskimonsisäistä antiviraalishoitoa, kun suun kautta otettu lääke ei todennäköisesti anna riittävästä vastetta.

Käyttö CMV-infektioissa

Suurella CMV-taudin tartuntavaarassa olevista elinsiirtopotilaista (~200) (esim. luovuttaja CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen, tai antitymosyyttiglobuliini-induktioidon käyttö) saatu tieto osoittaa, että valasikloviiria tulee käyttää näillä potilailla vain, kun turvallisuusnäkökohdat estävät valgansikloviirin tai gansikloviirin käytön.

CMV-profylaksiassa tarvittavat suuret valasikloviiriannokset voivat aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (mukaan lukien keskushermostopoikkeavuudet) kuin muihin indikaatioihin käytettävät pienemmät annokset (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin munuaistoiminnassa tapahtuvien muutosten havaitsemiseksi ja annoksia on muutettava tämän mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS):

Henkeä uhkaavaa tai fataalia DRESS-oireyhtymää on raportoitu valasikloviirihoidon yhteydessä. Potilaalle on lääkettä määrätessä kerrottava oireyhtymän merkeistä ja oireista. Potilaita on myös kehoitettava seuraamaan mahdollisia ihoreaktioita tarkasti. Mikäli DRESS-oireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita esiintyy, valasikloviirihoito tulee lopettaa välittömästi, ja sopivaa vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarvittaessa). Jos potilaalle on kehittynyt DRESS-oireyhtymä valasikloviirin käytön yhteydessä, ei tälle potilaalle voida aloittaa valasikloviirihoitoa jatkossa missään vaiheessa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valasikloviiria tulee käyttää varoen munuaistoksisten lääkkeiden kanssa, erityisesti henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Munuaisten toimintaa on tällöin seurattava säännöllisesti. Tämä koskee samanaikaista käyttöä aminoglykosidien, organoplatinayhdisteiden, joiden merkittävien varjoaineiden, metotreksaatin, pentamidiinin, foskarneetin, siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa.

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivien tubulaarisen erittymisen kautta. 1000 mg valasikloviiriannoksen jälkeen simetidiini ja probenesidi vähentävät asikloviirin puhdistumaa noin 25 % ja lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 45 % estämällä asikloviirin aktiivista erittymistä munuaisten kautta. Valasikloviirin kanssa samanaikaisesti otetut simetidiini ja probenesidi lisäävät asikloviirin AUC:tä noin 65 %. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet (esim. tenofoviiri), jotka kilpailevat aktiivista tubulaarisesta erittymisestä, tai estävät sitä, voivat nostaa plasman

asikloviiripitoisuuksia tällä mekanismilla. Vastaavasti valasikloviiri voi nostaa näiden muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat suuria valasikloviiriannoksia (esim. vyöruusun hoitoon tai CMV-profylaksiaan), on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka estävät aktiivista tubulaarista erittymistä munuaisten kautta.

Asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressiivi) inaktiivisen metaboliitin AUC:eiden on osoitettu kasvavan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu muutoksia huippupitoisuuksissa tai AUC-arvoissa, kun valasikloviiria ja mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on vain vähän kokemusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä on saatavissa rajoitetusti tietoa valasikloviirin käytöstä raskauden aikana ja jonkin verran tietoa asikloviirin käytöstä. (Rekistereissä on tietoja valasikloviiria tai oraalista tai laskimonsisäistä asikloviiria (valasikloviirin aktiivi metaboliitti) saaneiden naisten raskauksien tuloksista). Tiedot 111 valasikloviiriraskaudesta (joista 29 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) ja 1246 asikloviiriraskaudesta (joista 756 ensimmäisen trimesterin aikana altistuneita) sekä muu kliinisestä käytöstä oleva tieto eivät osoita epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiötoksisuutta. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet valasikloviirin olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset vaarat.

Imetys

Asikloviiri, valasikloviirin päämetaboliitti, erittyy äidinmaitoon. Terapeuttisilla valasikloviiriannoksilla ei oleteta olevan vaikutuksia imetettävään vastasyntyneeseen/lapseen, koska lapsen saama annos on alle 2 % laskimonsisäisestä neonataliherpeksen terapeuttisesta annoksesta (ks. kohta 5.2). Valasikloviiria tulee käyttää varoen imetyksen aikana ja vain silloin, kun se on kliinisesti perusteltua.

Hedelmällisyys

Suun kautta otettu valasikloviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja koirilla suuret parenteraaliset asikloviiriannokset ovat saaneet aikaan kivesten atrofian ja aspermatogeneesiä. Valasikloviirin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta 20 potilaalla ei havaittu muutoksia sperman määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa kuusi kuukautta annoksella 400–1000 mg jatkuneen asikloviirihoiton jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja valasikloviirin haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon harkittaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Lisäksi vaikuttavan aineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät valasikloviiria kliinisissä lääketutkimuksissa saaneiden potilaiden ainakin yhdessä käyttöaiheessa raportoimat haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi. Muita vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombositopenistä purpuraa/hemolyyttistä ureemista syndroomaa, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja neurologisia häiriöitä käsitellään yksityiskohtaisemmin muualla tässä valmisteyhteenvedossa.

Haittavaikutukset luokitellaan alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

hyvin yleinen $\geq 1/10$

yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$

melko harvinainen $\geq 1/1000 - < 1/100$

harvinainen $\geq 1/10000 - < 1/1000$

hyvin harvinainen $< 1/10000$

Kliinisten tutkimusten tietoja on käytetty jaettaessa haittavaikutukset yleisyysluokkiin, jos tutkimuksissa on saatu näyttöä yhteydestä valasikloviiriin.

Markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista, joita ei ollut havaittu kliinisissä tutkimuksissa, käytettiin konservatiivisinta arviota haitan yleisyyden luokittelussa ("rule of three"). Markkinoille tulon jälkeen havaittujen valasikloviiriin liittyviksi tunnistettujen haittojen, joita on havaittu myös kliinisissä tutkimuksissa, yleisyys on arvioitu kliinisistä tutkimuksista saadun tiedon perusteella. Kliinisiä tutkimuksia koskevassa tietokannassa on 5855 valasikloviirille altistunutta henkilöä ja tiedot kattavat useita käyttöaiheita (herpes zosterin hoito, genitaalisherpeksen hoito ja estohoito sekä yskänrokon hoito).

Kliinistä tutkimuksista saatu tieto

Hermosto

hyvin yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

yleinen: pahoinvointi

Markkinoille tulon jälkeinen tieto

Veri ja imukudos

melko harvinainen: leukopenia, trombosytopenia

Leukopeniaa on raportoitu pääasiassa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Immuunijärjestelmä

harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt, hermosto

yleinen: huimaus

melko harvinainen: sekavuus, hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, vapina, agitaatio

harvinainen: ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, kooma, psykoottiset oireet, delirium.

Neurologiset oireet, jotka ovat toisinaan vakavia, voivat liittyä enkefalopatiaan ja niihin voi liittyä sekavuutta, agitaatiota, kouristuksia, hallusinaatioita, koomaa. Nämä tapahtumat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti niitä on ollut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Elinsiirtopotilailla, jotka saivat suuria annoksia (8000 mg/vrk) valasikloviiria CMV-profylaksiaan, oli enemmän neurologisia reaktioita kuin pienempiä annoksia muihin käyttöaiheisiin saaneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

melko harvinainen: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

yleinen: oksentelu, ripuli

melko harvinainen: mahakipu

Maksa ja sappi

melko harvinainen: ohimenevä maksa-arvojen (esim. bilirubiini, maksaentsyymit) nousu

Iho- ja ihonalainen kudosis

yleinen: ihottuma mukaan lukien valoherkkyys, kutina

melko harvinainen: urtikaria

harvinainen: angioedeema

tuntematon: Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatiet

melko harvinainen: kipu munuaisissa, verivirtsaisuus (liittyen usein muihin munuaishaittoihin)

harvinainen: munuaisten toiminnan heikkeneminen, akuutti munuaistoiminnan pettäminen (erityisesti iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja jotka saavat suositeltua korkeampia annoksia).

Kipu munuaisissa voi liittyä niiden vajaatoimintaan.

Asikloviirikiteiden saostumista munuaistiehyissä on myös raportoitu. Hoidon aikana on varmistuttava riittävästä nesteytyksestä (ks. kohta 4.4).

Lisätietoa erityisryhmistä

Munuaisten toiminnanvajausta, mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiam ja trombosytopeniam (joskus yhtäaikaaisesti) on raportoitu voimakkaasti immunosuppressoituilla aikuispotilailla, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja jotka ovat saaneet suuria annoksia (8000 mg/vrk) valasikloviiria pitkään kliinisissä lääketutkimuksissa. Näitä ongelmia on havaittu myös sellaisilla potilailla, joita ei ole hoidettu valasikloviirilla, mutta joilla on sama perustauti tai joiden terveydentila on muuten samanlainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Akutteja munuaistoiminnan häiriöitä ja neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatiota, agitaatiota, alentunutta tajunnantaso ja koomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksia valasikloviiria. Potilailla voi olla myös pahoinvointia ja oksentelua. On noudatettava varovaisuutta tahattoman yliannostelun välttämiseksi. Monet raportoiduista tapauksista ovat koskeneet potilaita, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt ja iäkkäitä potilaita, jotka ovat saaneet toistuvasti yliannoksia, kun annoksia ei ole pienennetty siten kuin olisi pitänyt.

Hoito

Potilaita on seurattava tarkoin myrkytysoireiden havaitsemiseksi. Hemodialyysi nopeuttaa asikloviirin poistumista verestä huomattavasti, joten sen käyttöä voidaan harkita, jos yliannos aiheuttaa oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjä, ATC-koodi: J05AB11.

Vaikutusmekanismi

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

Valasikloviiri muuttuu ihmisessä nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja valiiniksi, todennäköisesti valasikloviirihydrolaasiksi kutsutun entsyymin vaikutuksesta.

Asikloviiri on spesifinen herpesvirusten estäjä, jolla on *in vitro* tehoa tyyppi 1:n ja 2:n herpes simplex viruksiin (HSV) sekä varicella-zoster virukseen (VZV), sytomegalovirukseen (CMV), Epstein-Barrin virukseen (EBV) ja herpesvirus 6:een (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 (TK), jota on 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 saattavat loppuun (monofosfaatista trifosfaatiksi) solun kinaasit. Asikloviiritrifosfaatti estää kompetetiivisesti viruksen DNA-polymeraasia ja tämän nukleosidianalogin inkorporoituminen saa aikaan ehdottoman ketjun päättymisen, pysäyttäen viruksen DNA-synteesin ja estäen näin viruksen replikaation.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Resistenssi asikloviirille johtuu yleensä tymidiinikinaasin suhteen vajavaisesta fenotyypistä; tällaiset virukset eivät menesty luonnollisessa isännässä. Alentunutta herkkyyttä asikloviirille on raportoitu seurauksena muutoksista joko viruksen tymidiinikinaasissa tai DNA-polymeraasissa. Näiden varianttien virulenssi on samaa luokkaa kuin tavallisen "villin" virustyyppin.

Asikloviiria hoitona tai estohoitoa saaneilta HSV- ja VZV-potilailta eristettyjen virusten tutkimukset ovat osoittaneet, että sellaisia viruksia, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut, on erittäin harvoin immuunivasteeltaan normaaleilla potilailla ja ne ovat harvinaisia myös voimakkaasti immunosuppressoiduilla potilailla, kuten elin- tai luuydinsiirtopotilailla, potilailla, jotka saavat kemoterapiaa malignien tautien hoitoon ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vyöruusu

Valasikloviiri nopeuttaa kivun lieventymistä: se lyhentää kivun kestoa ja vähentää niiden potilaiden osuutta, joilla on vyöruusuun liittyvää kipua, sekä akuuttia neuralgiaa että yli 50-vuotiailla potilailla myös postherpeettistä neuralgiaa. Valasikloviiri pienentää silmän zoster-infektioiden silmäkomplikaatioiden vaaraa.

Laskimonsisäistä hoitoa pidetään yleensä tavanomaisena immunosuppressoitujen potilaiden vyöruusun hoidossa. Rajallisen tiedon mukaan valasikloviirista on kuitenkin kliinistä hyötyä VZV-infektioiden (vyöruusu) hoidossa tietyillä immunosuppressoiduilla potilailla, mukaan lukien potilailla, joilla on jonkin elimen syöpä, HIV, autoimmunisairauksia, lymfooma, leukemia sekä kantasolusiirron saaneilla.

Herpes simplex –viruksen aiheuttamat infektiot

Valasikloviiria tulee antaa silmän HSV-infektioiden hoitoon käytettävissä olevien hoitosuosituksen mukaisesti.

Valasikloviiria on tutkittu genitaalierpeksen hoidossa ja estohoidossa potilailla, joilla on sekä HIV-että HSV-infektio. Potilaiden CD4-solujen määrä oli keskimäärin > 100 solua/mm³. Valasikloviiri 500 mg x 2 oli tehokkaampi kuin 1000 mg kerran vuorokaudessa oireisten uusintainfektioiden estossa. Uusintainfektioiden hoidossa valasikloviirilla 1000 mg kahdesti vuorokaudessa oli sama vaikutus episodin kestoon kuin asikloviirilla annoksella 200 mg viidesti vuorokaudessa. Valasikloviiria ei ole tutkittu potilailla, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.

Valasikloviirin teho muiden HSV-ihoinfektioiden hoidossa on dokumentoitu. Valasikloviirin on osoitettu tehoavan huulierpeksen (yskänrokko), kemoterapian tai radioterapian aiheuttaman limakalvotulehduksen, kasvojen ihosiirteiden aiheuttaman HSV:n reaktivaation ja herpes gladiatorumin hoidossa. Historiallisen asikloviirista saadun kokemuksen perusteella valasikloviiri näyttää olevan yhtä tehokas kuin asikloviiri eryteema multiformen, ekseema herpetikumien ja herpesin aiheuttaman sormien tai varpaiden ajosten hoidossa.

Valasikloviirin on osoitettu vähentävän genitaalierpeksen tarttumisen vaaraa aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali, kun sitä käytetään estohoitona ja noudatetaan lisäksi turvaseksin periaatteita. Plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 1484 heteroseksuaalista aikuista paria, joiden immuunivaste oli normaali ja joista vain toisella oli HSV-2-infektio. Tulokset osoittivat tartuntavaaran pienentyneen merkitsevästi valasikloviiriryhmässä verrattuna plaseboon: 75 % (oireellinen HSV-2 tartunta), 50 % (HSV-2-serokonversio) ja 48 % (HSV-2 tartunnat yhteensä). Niiden kohdalla, jotka osallistuivat viruseritystä koskevaan alatutkimukseen, valasikloviiri vähensi viruseritystä 73 % verrattuna plaseboon (ks. lisätietoa tartuttamisen vähentämisestä kohdasta 4.4).

Sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4)

Valasikloviiri-CMV-profylaksia vähentää siirretyn elimen akuuttia hylkimistä (munuais- ja sydämensiirtopotilaat), opportunisti-infektioita ja muita herpesvirusinfektioita (HSV, VZV). Ei ole olemassa suoraan valgansikloviiriin vertaavaa tutkimusta elinsiirtopotilaiden parhaan hoidon määrittämiseksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Asikloviiria vapautuu elimistöön noin 3,3–5,5 -kertaisesti verrattuna suun kautta annosteltuun asikloviiriin. Oraalisesti otettu 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 1000 mg:sta valasikloviiria on 54 %; ruoka ei vähennä tätä.

Valasikloviirin farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Imeytyminen hidastuu ja imeytyvä määrä vähenee annosta nostettaessa ja C_{max} nousee suhteellisesti vähemmän, kun annosta nostetaan terapeutin annostason puitteissa. Biologinen hyötöosuus laskee, kun annos ylittää 500 mg. Keskimääräiset asikloviirin farmakokineettiset (PK) parametrit terveille vapaaehtoisille (munuaisten toiminta normaali) annettujen yksittäisten 250 – 2000 mg annosten jälkeen kuvataan alla.

Asikloviirin PK-parametri		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	mikrog/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 mikrog/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = huippupitoisuus plasmassa; T_{max} = aika huippupitoisuuden saavuttamiseen; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala. C_{max} ja AUC-arvot tarkoittavat keskimääräistä ± standardipoiskeamaa. T_{max}-arvot tarkoittavat keskimääräistä arvoa ja hajontaa.

Muuttumattoman valasikloviirin korkeimmat pitoisuudet plasmassa ovat vain noin 4 % korkeimmista 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. Herpes zoster-, herpes simplex- tai HIV-infektiot eivät muuta valasikloviirin tai asikloviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi oraalisen valasikloviiriannoksen jälkeen verrattuna terveisiin henkilöihin. Elinsiirtopotilailla, jotka saavat 2000 mg valasikloviiria neljästi vuorokaudessa, asikloviirin huippupitoisuudet ovat samanlaisia tai korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, jotka saavat saman annoksen. Arvioidut vuorokausi-AUC:t ovat huomattavasti korkeampia.

Jakautuminen

Valasikloviirin sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä (15 %). Imeytyminen selkäydinnesteeseen (CSF), määritettynä CSF/plasman AUC:n suhteella, on riippumatonta munuaisten toiminnasta: noin 25 % asikloviirilla ja metaboliitti 8-OH-ACV:lla ja noin 2,5 % metaboliitilla CMMG.

Biotransformaatio

Oraalisesti otettu valasikloviiri muuttuu asikloviiriksi ja L-valiiniksi suoliston ja/tai maksan ensikierron metabolian kautta. Asikloviiri muuttuu pienessä määrin inaktiiviksi metaboliiteiksi 9(karboksimetoksi)metyyliguaniniiniksi (CMMG) alkoholin ja aldehydidehydrogenaasin vaikutuksesta ja 8-hydroksiasikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksideaasin vaikutuksesta. Noin 88 % yhdistetystä kokonaisaltistuksesta on peräisin asikloviirista, 11 % CMMG:stä ja 1 % 8-OH-ACV:stä. Valasikloviiri ja asikloviiri eivät kumpikaan metaboloitu sytokromi P450-entsyymien avulla.

Eliminaatio

Valasikloviiri eliminoituu virtsaan pääasiassa asikloviirina (yli 80 % mitatusta annoksesta) ja asikloviirin CMMG-metaboliittina (noin 14 % mitatusta annoksesta). 8-OH-ACV-metaboliittia on virtsassa vain vähän (< 2 % mitatusta annoksesta). Alle 1 % otetusta valasikloviiriannoksesta on mitattavissa virtsasta muuttumattomana. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia sekä valasikloviirin kertaannoksen että toistuvan annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Asikloviirin eliminaatio on riippuvaista munuaisten toiminnasta ja asikloviirialtistus lisääntyy munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan. Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin eliminaation puoliintumisaika valasikloviirin ottamisen jälkeen on noin 14 tuntia, kun se on noin 3 tuntia henkilöillä, joilla munuaistoiminta on normaalia (ks. kohta 4.2).

Plasman ja selkäydinnesteen altistusta asikloviirille ja sen metaboliiteille CMMG ja 8-OH-ACV arvioitiin vakaassa tilassa kuudella henkilöllä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 111 ml/min, vaihteluväli 91–144 ml/min), jotka saivat 2000 mg joka kuudes tunti sekä kolmella henkilöllä, jonka munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyttä (keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 26 ml/min, vaihteluväli 17–31 ml/min), jotka saivat 1500 mg joka kahdestoista tunti. Sekä plasman että selkäydinnesteen asikloviiri-, CMMG ja 8-OH-ACV-pitoisuudet olivat keskimäärin 2-, 4- ja 5–6-kertaisia vakavan munuaishäiriön potilailla kuin niillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset selvitykset osoittavat, että maksan vajaatoiminta hidastaa valasikloviirin muuttumista asikloviiriksi, mutta se ei vaikuta muuttumisen määrään. Asikloviirin puoliintumisaikaan tällä ei ole vaikutusta.

Raskaana olevat

Valasikloviirin ja asikloviirin farmakokinetikkaa loppuraskauden aikana selvittänyt tutkimus osoitti, että raskaus ei vaikuta valasikloviirin farmakokinetikkaan (ks. kohta 4.6).

Kulkeutuminen äidinmaitoon

Suun kautta otetun 500 mg valasikloviiriannoksen jälkeen äidinmaidon korkein asikloviiripitoisuus (C_{max}) oli 0,5–2,3-kertainen verrattuna äidin seerumin asikloviiripitoisuuteen. Rintamaidon keskimääräinen asikloviiripitoisuus oli 2,24 mikrog/ml (9,95 mikromoolia/l). Äidin valasikloviiriannos 500 mg kahdesti vuorokaudessa altistaisi imetettävän lapsen annokselle, joka vastaisi noin 0,61 mg/kg/vrk asikloviiria suun kautta. Asikloviirin puoliintumisaika rintamaidosta on samanlainen kuin seerumista. Muuttumatonta valasikloviiria ei havaittu äidin seerumissa, rintamaidossa eikä lapsen virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvien annosten toksikologisista tutkimuksista tai genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittävistä tutkimuksista eivät osoita mitään erityistä vaaraa ihmisille.

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

Valasikloviiri ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla. Valasikloviiri metaboloituu melkein täydellisesti asikloviiriksi. Ihon alle pistetty asikloviiri ei saanut aikaan teratogeenisia vaikutuksia rotilla tai kaneilla kansainvälisesti hyväksytyillä tutkimusmenetelmillä. Lisätutkimuksissa rotilla havaittiin sikiöissä poikkeamia ja emällä toksisuutta ihonalaisilla annoksilla, jotka saivat aikaan 100 mikrog/ml pitoisuuden plasmassa (> 10-kertainen verrattuna pitoisuuteen, jonka 2000 mg:n kertaannos valasikloviiriä saa aikaan ihmisille, joiden munuaistoiminta on normaali).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Krospovidoni (E1202)
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

4, 6, 10, 24, 30, 42, 80, 84, 90 ja 112 tablettia läpinäkyvässä PVC-/PVDC-/alumiini-läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013,
100 28 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24853

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.7.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2020