

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Itävalta	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Itävalta	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Itävalta	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Itävalta	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Itävalta	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Itävalta	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Itävalta	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tsekin tasavalta	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia	Valtrex 500 mg	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Tanska	Zelitrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Tanska	Zelitrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Tanska	Zelitrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Viro	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Suomi	Valavir	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Ranska	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Ranska	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Ranska	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Ranska	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Ranska	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	sanofi-aventis Ranska 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Ranska	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksa	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksa	Valtrex S	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksa	Valtrex S 250 mg	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreikka	Valtrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreikka	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Kreikka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreikka	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanti	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanti	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	GlaxoSmithKline (Irlanti) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanti	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	GlaxoSmithKline (Irlanti) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanti	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Latvia	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Alankomaat	Zelitrex 500 mg	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Alankomaat	Zelitrex 250 mg	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norja	Valtrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norja	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norja	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Puola	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Wellcome de Portugali, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugali	Valtrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugali	Valavir	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Wellcome de Portugali, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugali	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugali	Valavir	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Portugali	Laboratórios Wellcome de Portugali, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugali	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugali	Valavir	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovakia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štraton 90 1001 Ljubljana Slovenia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valtrex	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Espanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Virval	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valaciclovir Allen	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valherpes	1000mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Virval	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valaciclovir Allen	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espanja	Valherpes	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Ruotsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Ruotsi	Valtrex	1 g	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Ruotsi	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Ruotsi	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Iso-Britannia	Valtrex	500mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>kauppanimi</u>	<u>vahvuus</u>	<u>lääkemuoto</u>	<u>antoreitti</u>
Iso-Britannia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Iso-Britannia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Iso-Britannia	Valtrex	250mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ VALTRES JA MUITA KAUPPANIIMIÄ (KATSO LIITE I)

Valtrex on suun kautta otettava tabletti. Se sisältää valasikloviiria (VACV), joka on herpeslääke asikloviirin (ACV) esteröity aihiolääke.

Asikloviiri estää tehokkaasti ja valikoivasti useita herpesviruksia, kuten ihmispatogeeniä Herpes simplex -virus (HSV), Varicella zoster -virus (VZV) ja sytomegalovirus (CMV). Asikloviiri estää herpesviruksen DNA-polymeraasia. Valasikloviiri muuttuu nopeasti ja melkein täydellisesti asikloviiriksi ja L-valiiniksi suolistossa ja maksassa alkureitin aineenvaihdunnassa. Valasikloviiria käytettäessä asikloviirin hyötöosuus on suuri, mikä mahdollistaa annostuksen harvemmin.

Valtrex (ja sen muut kauppanimet) on lisätty keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän CMD(h):n laatimaan valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Koska jäsenvaltioissa on annettu eriäviä kansallisia päätöksiä edellä mainitun valmisteiden (ja sen muiden kauppanimien) hyväksymisestä, Euroopan komissio esitti virallisen pyynnön direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesta menettelystä tarkoituksena oli selvittää kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen erot ja yhdenmukaistaa ne. Lääkevalmistekomitea hyväksyi 20. marraskuuta 2008 luettelon kysymyksistä ja kolme muuta luetteloa selvittämättömistä seikoista.

GlaxoSmithKline sopi Euroopan lääkeviraston kanssa yhtenäistävää CMC-laaturiedot (moduuli 3) tämän 30 artiklan mukaisen menettelyn yhteydessä. Epäyhtenäisyyttä ilmenee lähinnä valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1, 4.2, 4.3 ja 4.6.

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Lääkevalmistekomitea keskusteli seuraavien käyttöaiheiden sanamuodoista ottaen huomioon myyntiluvan haltijan ehdotukset, voimassa olevat kansalliset valmisteyhteenvedot ja tieteelliset tiedot:

1. Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – herpes zoster
2. Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot
3. Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamat infektiot

Käyttöaihe 1: Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – herpes zoster

Seuraava käyttöaihe hyväksyttiin:

"Valtrex on tarkoitettu herpes zosterin (vyöruusun) hoitoon ja silmänseudun vyöruusun hoitoon immunokompetenteilla aikuisilla.

Valtrex on tarkoitettu vyöruusun hoitoon aikuisilla, joiden immuunivaste on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti."

Lääkevalmistekomitea kannatti myyntiluvan haltijan ehdotusta poistaa kohta *"Valtrex nopeuttaa kivun... ja herpesen jälkeisen hermosäryn paranemista"* ja siirtää tiedot kohtaan

5.1. Lääkevalmistekomitea huomautti, että silmäkomplikaatioiden ehkäisy, joka mainitaan joidenkin jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedossa, on VZV-infektion hoidon sekundäärinen hyöty, joten maininta kohdassa 5.1 kattaa käyttöaiheen tämän osan.

Käyttöaihe 2: Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot

Herpes simplex -viruksen infektiokohtaa, hoitosuosituksia, estohoitoa ja ehkäisyä koskevissa tiedoissa oli eroja jäsenvaltioiden välillä.

HSV-infektion hoito

Myyntiluvan haltija pyrki osoittamaan valasikloviirin turvallisuuden ja tehon HSV-infektion hoidossa arvioimalla valmistetta kliinisessä kehitysohjelmassa, johon kuului kuusi genitaalierpesinfektioon (HSV-2) keskittyvää tutkimusta.

Tutkimukset osoittivat, että valasikloviiri oli parempi kuin lumelääke ja/tai yhtä tehokas kuin asikloviiri aktiivisen vaiheen keston, viruserityksen ja leesioden parantumisasjan lyhentämisessä.

HSV-infektion aktiivisen vaiheen estohoito (uusiutuvat sukupuolielinten herpes simplexin aktiiviset vaiheet)

Myyntiluvan haltija esitti kaksi tutkimusta (123-026 ja 123-037) genitaalierpeksen uusiutumista ehkäisevän tehon tueksi. Valasikloviiri oli lumelääkettä merkitsevästi tehokkaampi, kun tarkasteltiin genitaalierpeksen ensimmäiseen uusiutumiseen kulunutta aikaa (Patel, 1997; Reitano, 1998).

Uudehko meta-analyysi (Lebrun-Vignes, 2007) tukee myös tätä käyttöaihetta.

Genitaalierpeksen estohoito tartuntavaaran vähentämiseksi

Myyntiluvan haltija osoitti valasikloviirin (500 mg kerran päivässä) tehon estohoidossa esittämällä tutkimuksen HS2AB3009.

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei genitaalierpestartuntojen ehkäisyä valasikloviirilla voida pitää omana käyttöaiheenaan, vaan osana genitaalierpeksen ensimmäisen aktiivisen vaiheen ja uusiutuvien aktiivisten vaiheiden hoitoa. Nämä tiedot lisättiin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4.

HSV-infektioon liittyvien silmäinfektioiden hoito ja ehkäisy

Myyntiluvan haltija esitti useita tutkimuksia suun kautta annetun asikloviirin tehon arvioimiseksi HSV-infektioon liittyvän sarveiskalvotulehduksen hoidossa penetroivan keratoplastian jälkeen (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Hyväksytyt annokset perustuivat systeemisen asikloviirialistuksen vertaileviin arvioihin (Weller, 2000). Wellerin tutkimuksen tulokset osoittivat, että leikkauksenjälkeisessä pitkäaikaisseurannassa valasikloviiri on verrattavissa asikloviiriin herpesin aiheuttaman sarveiskalvontulehduksen ehkäisyssä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että ilmoitettujen tutkimusten laajuus on rajallinen eikä niiden laadusta ole tietoa. Lisäksi silmänsisäisen mahdollisesti korkeamman asikloviiripitoisuuden turvallisuutta vasikloviirihoitoon jälkeen tulehtuneessa silmässä ei ole käsitelty tyydyttävästi. Lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että silmiin liittyvästä käytöstä voidaan mainita ainoastaan *silmänseudun vyöruusun hoito*.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi silmänseudun HSV-infektioita koskevan viittauksen lisäämisen kohtaan 5.1. "*Valtrex pienentää silmänseudun vyöruusuun liittyvien silmäkomplikaatioiden riskiä.*"

Huuliherpesinfektiot (HSV-1)

Myyntiluvan haltija toimitti tämän ehdotetun käyttöaiheen tueksi kaksi satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta (HS230027 ja HS0028) (Spruance, 2003), joissa arvioitiin valasikloviirin yhden annostusohjelman (200 mg kahdesti päivässä yhden päivän ajan) tehoa lumelääkkeeseen verrattuna. Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella kansainvälinen herpesin hoitofoorumi IHMF (Gilbert, 2007) suosittelee lyhytaikaista, suuriannoksista hoitoa vaihtoehdoksi muille hyväksytyille huuliherpeksen hoito-ohjelmille.

Myyntiluvan haltija toimitti useita keskeisiä asiakirjoja, joissa kuvattiin tutkimusta HS230027 ja tutkimusta HS230028, ja data-analyysin, joka tukee lyhytaikaista, suuriannoksista hoitoa immunokompetenteilla nuorilla ja aikuisilla. Niihin sisältyi kliininen yleiskatsaus, jossa kuvataan turvallisuutta ja tehoa keskeisissä tehokkuustutkimuksissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että 2 000 mg:n valasikloviiriannos kahdesti päivässä yhden päivän ajan on tehokas aikuisten ja nuorten huuliherpeksen hoitomuoto.

Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että käyttöaihe "*HSV-viruksen aiheuttamien iho- ja limakalvoinfektioiden hoito ja ehkäisy*" kattaa huuliherpeksen, joten sitä ei ole syytä mainita erikseen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1, mutta lyhytaikainen annostus on mainittava kohdassa 4.2.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi useiden yksityiskohtaisten käyttöaiheiden poistamisen (esim. huuliherpes, silmänseudun HSV-infektiot ja tarttumisen ehkäisy).

Useita käyttöaiheita ei ollut hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa etenkin *immuunipuutteisilla* potilailla.

Valasikloviirin turvallisuutta ja tehoa immuunipuutteisten potilaiden HSV-infektion hoidossa arvioitiin tutkimuksessa 123-008, mutta tiedot valasikloviirin tehosta ja optimaalisesta annoksesta immuunipuutteisten potilaiden HSV-infektion hoidossa ovat rajallisia.

HSV-infektion estohoito HIV-potilailla

Tutkimuksissa 123-007 ja HS230018 tutkittiin valasikloviirin turvallisuutta ja tehoa uusiutuvien anogenaalisten HSV:n aktiivisten vaiheiden ehkäisyssä HIV-potilailla (Conant, 2002).

Lääkevalmistekomitea puolsi seuraavaa sanamuotoa Herpes simplex -viruksen hoidosta:

"Valtrex on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

- *HSV-viruksen aiheuttamien iho- ja limakalvoinfektioiden hoito ja ehkäisy mukaan lukien*
 - *genitaalisherpeksen ensimmäisen aktiivisen vaiheen hoito immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla*
 - *genitaalisherpeksen uusiutuvien aktiivisten vaiheiden hoito immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla*
 - *uusiutuvan genitaalisherpeksen ehkäisy immunokompetenteilla aikuisilla ja nuorilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla*
- *Uusiutuvien silmänseudun HSV-infektioiden hoito ja ehkäisy."*

Käyttöaihe 3: Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamat infektiot

Sytomegaloviruksen ehkäisyä ei ollut hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa.

Sytomegalovirus on keskeisin syy virusperäisiin synnynnäisiin vikoihin, kuten älylliseen kehitysvammaisuuteen ja kuurouteen. Se voi aiheuttaa vakavia ja kuolemaan johtavia sairauksia immuunipuutteisilla ja varsinkin luuydinsiirteen tai kiinteän elinsiirteen saaneilla sekä potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt, kuten HIV-infektiossa.

Myyntiluvan haltija teki kaksi tutkimusta, joissa verrattiin valasikloviirin, asikloviirin ja lumelääkkeen turvallisuutta ja tehoa CMV-peräisten infektioiden ja sairauksien ehkäisyssä kiinteän elinsiirteen saaneilla.

Ensimmäinen tutkimus oli keskeinen munuaissiirtopotilaita koskeva tutkimus (tutkimus 123-012) ja toinen suppeampi aikuisia sydänsiirtopotilaita koskeva tutkimus (tutkimus 123-031).

Tutkimuksen 123-012 tulokset viittaavat siihen, että suun kautta annettu valasikloviiriestoito munuaisensiirtopotilailla vähensi CMV-sairauksien määrää tai viivytti niiden puhkeamista sekä seropositiivisilla että seronegatiivisilla potilailla. Tutkimuksen 123-031 tulokset osoittivat, että sytomegaloviruksen aiheuttaman antigenemian kehittymisajassa oli merkitsevä ero, ja lisäksi valasikloviiri viivästytti akuuttia hylkimistä vastaavasti ja vähensi opportunististen ja muiden herpesinfektioiden määrää.

Myyntiluvan haltija esitti kaksi tutkimusta (tutkimuksen 123-016 ja tutkimuksen 123-039) vasikloviirin käytön turvallisuuden tueksi. Profylaktisen suonensisäisen gansikloviirihoidon ja oraalisen vasikloviirihoidon turvallisuusprofiilit olivat verrattavissa ja vastasivat lumeryhmän turvallisuusprofiilia. Ilmoitetut haittavaikutukset oli lueteltu, eikä uusia, merkitseviä turvallisuussignaaleja ilmennyt.

Myyntiluvan haltija esitti, että vasikloviirin teho oli todistettu CMV-peräisten infektioiden ja sairauksien ehkäisyssä ja että vasikloviirilla oli myönteinen vaikutus muihin seurauksiin, kuten siirteen hylkimiseen ja opportunistisiin infektiioihin.

Lääkevalmistekomitea totesi, että nämä löydökset tukevat vasikloviirin lisävaikutusta, ja vaikka kyseistä seikkaa ei voida pitää ensisijaisena hoitoaiheena, se voidaan lisätä kohtaan 5.1.

Lääkevalmistekomitea pyysi lisäksi myyntiluvan haltijalta vakuutusta siitä, että valasikloviirin hyöty-riskisuhdetta voidaan pitää vastaavana kuin valgansikloviirin, joka on yleisessä kliinisessä käytössä.

Myyntiluvan haltija osoitti valasikloviirin turvallisuuden ja tehon elinsiirtopotilaiden CMV-sairauksien ehkäisyssä esittämällä neljä satunnaistettua, kontrolloitua kliinistä koetta: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002 ja Winston, 2003.

Lowancen tutkimus osoitti, että valasikloviiriestoito on turvallinen ja tehokas tapa ehkäistä CMV-sairauksia munuaissiirron jälkeen.

Eganin tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että suuret valasikloviiriannokset viivästyttivät CMV:n aiheuttamaa antigenemiaa merkitsevästi ja niillä oli pieniin asikloviiriannoksiin verrattuna myönteinen vaikutus CMV-peräisten infektioiden, oireiden ja sairauksien kehittymisaikaan.

Ljungmanin tutkimus osoitti, että valasikloviiri vähensi CMV-infektioiden ilmaantuvuutta ($p < 0,0001$) merkitsevästi tehokkaammin kuin suun kautta annettu asikloviiri ja että suun kautta annettavan valasikloviirin turvallisuus vastasi suun kautta annettavien suurten asikloviiriannosten turvallisuutta.

Winstonin tutkimuksen laatijat tulivat siihen tulokseen, että suun kautta annettava valasikloviiri voi olla tehokas vaihtoehto suonensisäiselle gansikloviirille luuydinsiirtopotilaiden CMV-sairauksien ehkäisyssä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että edellä mainitut tutkimustulokset puoltavat valasikloviirin käyttöä CMV-infektioiden ehkäisyssä. Valasikloviirin profylaktinen käyttö elinsiirron jälkeen on kuitenkin rajattava kiinteiden elinten siirtoihin.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon:

"Valtrex on tarkoitettu CMV-peräisten infektioiden ja sairauksien ehkäisyyn kiinteän elimen siirron jälkeen aikuisilla ja nuorilla."

Kohta 4.2 Annotus ja antotapa

Kohdassa 4.2 oli jäsenvaltiokohtaisia eroja. Osa jäsenvaltioista suositteli tietyissä tilanteissa suurempaa annosta kuin muut.

Huuliherpes

Myyntiluvan haltija sai joissakin jäsenvaltioissa hyväksynnän valasikloviirin suuriannoksisesta, lyhytaikaisesta käytöstä (2 g kahdesti päivässä yhden päivän ajan) huuliherpeksen hoidossa (kansainvälisen herpesihoidon foorumin IHMF:n suositus kliinisestä käytännöstä) (Gilbert, 2007).

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei huuliherpestä tule mainita erillisenä hoitoaiheena, mutta että huuliherpeksen hoitoon tarkoitettu annos voidaan mainita tässä kohdassa. Toimitetut tutkimusraportit osoittivat, ettei kaksipäiväisestä hoidosta ilmennyt mitään kliinistä lisähyötyä yksipäiväiseen hoitoon verrattuna (Spruance, 2003). Valasikloviirin yksipäiväinen hoito-ohjelma on kuitenkin kätevä vaihtoehto potilaille käytettävissä oleviin paikallishoitoihin ja asikloviirin ja valasikloviirin pitkäaikaisiin hoito-ohjelmiin verrattuna.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon: *"2 000 mg:n valasikloviiriannos kahdesti päivässä yhden päivän ajan on tehokas aikuisten ja nuorten huuliherpeksen (yskänrokon) hoitomuoto. Toinen annos on otettava noin 12 tuntia (mutta vähintään 6 tuntia) ensimmäisen annoksen jälkeen."*

Munuaisten vajaatoiminta

Joissakin jäsenvaltioissa on muutettu munuaisten vajaatoimintapotilaiden vyöruusun hoitoa koskevia annossuosituksia turvallisuussignaalien perusteella.

Lääkevalmistekomitea ehdotti annosten pienentämistä munuaisten vajaatoimintapotilailla, mutta myyntiluvan haltija katsoi, että varoitukset, jotka koskevat vanhuksia ja munuaisten vajaatoimintapotilaita, riittävää nesteytystä ja annossuositusten noudattamista munuaisten vajaatoimintapotilailla, olivat riittäviä ja asianmukaisia.

Myyntiluvan haltija totesi myös, että hyväksymiskriteerit sulki useimmat merkitsevästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat pois keskeisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin valasikloviirin käyttöä HSV- ja VZV-infektioiden hoidossa ja uusiutuvan HSV-infektion ehkäisyssä. Kriteerit vaihtelivat eri tutkimuksissa, mutta tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla seerumin kreatiniinipitoisuus (Scr) ylitti normaaliarvon ylärajan (ULN) ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5$ mg/dl (~133 μ M) tai kreatiniinipuhdistuma oli alle 35 ml/min. Niinpä tiedot eivät riittäneet alaryhmien teho- ja turvallisuusanalyysihin.

Myyntiluvan haltijalla ei ollut esittää tietoja, joiden mukaan munuaisten vajaatoimintapotilaiden farmakokineettinen ja farmakodynaaminen suhde poikkeaisi potilaista, joiden munuaiset toimivat normaalisti, jolloin sama hoitovaikutus vaatisi suuremman asikloviiriannoksen.

Niinpä eri valasikloviiriannosten tehoa ei voitu verrata potilailla, joilla munuaisten toiminta oli samanasteista.

Lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että ei ole todisteita siitä, että suurempi altistus olisi hoitovaikutuksen kannalta tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla. Lääkevalmistekomitea

suosittelee, että annosta pienennetään kyseisissä tapauksissa 10 ml/min (jolloin arvioitu altistus on 39–63, kun kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min, ja 43–77, kun puhdistuma on 10–30 ml/min). Lääkevalmistekomitea hyväksyi pienennetyn annoksen munuaisten vajaatoimintapotilaille.

CHMP pyysi myyntiluvan haltijaa käsittelemään ehdotettua annoksen säätämistä *munuaisten vajaatoimintapotilaiden* yksipäiväistä *huuliherpeksen* hoitoa varten. Annosta on jo pienennetty 50 %, kun kreatiniinipuhdistuma (CL_{crea}) on 30–49 ml/min, kun taas Varicella zoster -viruksen aiheuttamissa infektioissa, joiden normaali hoitoannos vastaa *huuliherpeksen* hoitoon ehdotettua annosta, annosta on pienennetty 33 %, kun CL_{crea} on 30–49 ml/min.

Myyntiluvan haltija toimitti perusteet huuliherpeksen hoitoannoksen säätämiseksi munuaisten vajaatoimintapotilaille. Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua turvallisuus- ja tehokkuustutkimusta kuvattiin tukemaan valasikloviirin käyttöä yskänrokon (huuliherpeksen) hoidossa. Arvioidut kreatiniinipuhdistumat olivat vastaavia eri hoitojen ja kummankin tutkimuksen välillä.

Yskänrokon hoitoannosten valinta perustui suuriannoksiseen valasikloviirihoitoon esioireiden aikana, jolloin tavoiteplasmapitoisuus *in vitro* on yli IC₉₉. Tämä perustui olettamukseen, että viruslääkkeiden teho on optimaalinen, kun systeeminen altistus on suuri silloin, kun viruksen kopioituminen dominoi tilapäisesti isännän immuunivastetta. Vastaavasti valasikloviirin annostusohjelmien arviointi munuaisten vajaatoimintapotilaille määritettiin pääasiassa siten, että *asikloviirin huippupitoisuudet* (C_{max}) vastaisivat annostuksella 2 000 mg kahdesti päivässä yhden päivän ajan saatuja arvoja potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 50–120 ml/min. Asikloviirin pitoisuus-aikakäyrän alaisen pinta-alan (AUC) arviot otettiin myös huomioon.

Asikloviirin farmakokinetiikan ja munuaisten toiminnan välisen suhteen arviointi perustui tutkimuksiin P66-01, P66-02, P66-09 ja P66-10 osallistuneisiin potilaisiin, jotka saivat 1 000 mg:n valasikloviiriannokset.

Valasikloviirista saadun asikloviirin hyötyosuus laskee hieman, kun annosta nostetaan. Tämä on huomioitava munuaisten vajaatoimintapotilaiden muuttuneen asikloviirin farmakokinetiikan lisäksi, kun annosta säädetään C_{max}- ja/tai AUC-arvojen perusteella.

Tutkimuksen P66-09 tulosten perusteella oletettiin, että eri valasikloviiriannoksilla saatu asikloviirin suhteellinen hyötyosuus ei ollut sidoksissa munuaisten toimintaan.

Ehdotetut valasikloviirin annostusohjelmat antoivat olettaa, että vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla asikloviirin kokonais-AUC-arvo on suurempi kuin potilailla, joilla vajaatoiminta ei ole niin vakavaa. Asikloviirin pääasialliset turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet koskevat kuitenkin lähinnä palautuvia munuaisten toimintaan liittyviä akuutteja vaikutuksia, jotka johtuvat mahdollisesta kiteytymisestä munuaistiehyeissä. Vaikka tällainen on harvinaista, sen ajatellaan liittyvän pikemmin korkeisiin huippupitoisuuksiin kuin AUC-arvoon. Lisäksi C_{max}- ja AUC-arvojen ennustamiseen valituissa malleissa käytettiin konservatiivisen suuria arvioita vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. Kun otetaan huomioon, että oletetut huippupitoisuudet kyseisessä ryhmässä näyttävät olevan lähellä alueen alapäättä potilailla, joiden CL_{crea} ≥ 50 ml/min, ja että potilaille annetaan vain yksi annos, ehdotetut annostusohjelmat ovat asianmukaisia. Eri annosten ja eriasteisten munuaisten vajaatoiminnan C_{max}- ja AUC-arvojen farmakokineettinen vaihtelu (% CV) on oletettavasti samankaltaista.

Lääkevalmistekomitea totesi, että munuaisten vajaatoimintapotilaiden huuliherpeksen hoitoon ehdotetut annoksen pienennykset poikkeavat hieman muista käyttöaiheista, sillä vaikka annos on suhteellisen pieni, se puolitetaan jo, kun CL_{crea} on 30–49 ml/min. Muissa käyttöaiheissa, joissa normaali annos on asteikon alapäässä, annosta ei pienennetä munuaisten vajaatoimintapotilaille, ellei CL_{crea} ole alle 30 ml/min, sillä näillä altistustasoilla altistuksen oletettua suurenemista, kun CL_{crea} on 30–49 ml/min, ei pidetä turvallisuusriskinä.

Lääkevalmistekomitea pyysi perusteluja huuliherpeksen hoitoon ehdotetuille annoksille. Sen huolena oli altistumisen jääminen liian pieneksi, kun annosta pienennetään jo, kun CL_{crea} on 49 ml/min. Esitetyt mallinnetut tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että C_{max}-arvo (jonka esitetään olevan tärkeä huuliherpeksen lyhytaikaisessa hoidossa) ja AUC-arvo ovat yhä riittävät ryhmässä, jonka kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min. On pidettävä mielessä, että mallinnus perustuu joillekin melko heikoille suhteille, kuten C_{max}-arvoon kreatiniinipuhdistuman funktiona. Siitä huolimatta

konservatiivinen lähestymistapa voi olla sovelias tapa pienentää mahdollista turvallisuusriskiä, sillä käyttöaihe on suhteellisen harmiton.

Immuunipuutteiset potilaat

Myyntiluvan haltija totesi, että yleisissä käyttöaiheissa immuunipuutteisille potilaille suositellaan yleensä suurempia valasikloviiriannoksia kuin immunokompetenteille.

Myyntiluvan haltija arvioi lääkevalmistekomitean pyynnöstä valasikloviirin käyttöä immuunipuutteisten potilaiden vyöruusun hoidossa ja tarkisti hoito-ohjeet. Ranskalaisissa hoito-ohjeissa suositeltiin, että valasikloviiria annetaan 1 000 mg kolmesti päivässä (TID) ja että potilasta seurataan huolellisesti (Yeni, 2008). Yhdysvaltain tartuntatautiinstitiitti IDSA (Infectious disease society of America) suosittelee, että valasikloviiria annetaan 1 000 mg kolmesti päivässä (TID) (Dworkin, 2007), ja eurooppalainen leukemiainfektioiden konferenssi (European Conference on Infections in Leukemia) suosittelee, että sama valasikloviiriannos annetaan vähintään seitsemän päivän ajan (Styczynski, 2009).

CDC on sitä mieltä, että kaikilla potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt, viruslääkitys on aloitettava viikon kuluessa ihottuman ilmenemisestä tai ennen leesioiden täydellistä rupeutumista. HIV-potilaiden akuuttiin paikallistuneeseen dermatomin alueella esiintyvään vyöruusuun suositeltu hoito on 1 000 mg TID valasikloviiria suun kautta 7–10 päivän ajan. Jos iholeesiot ovat laajoja tai vaikutuksia sisäelimiin epäillään, laskimonsisäinen asikloviirihoito on aloitettava ja sitä on jatkettava, kunnes kliinistä parantumista tapahtuu (Balfour, 1983). Laskimonsisäisestä asikloviirihoitosta voidaan siirtyä suun kautta annettavaan viruslääkitykseen (10–14-päiväisen hoitajakson loppuun), kun uusia iholeesioita ei enää muodostu ja sisäelinten VZV-infektion oireet paranevat (CDC, 2009). Lääkevalmistekomitea hyväksyi sanamuodon ja hyväksyi annostuksen 1 000 mg kolmesti päivässä.

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Joissakin jäsenvaltioissa raskaus ja imetys on mainittu vasta-aiheena. Joidenkin jäsenvaltioiden vasta-aiheissa on mainittu virusresistanssi asikloviirille.

Myyntiluvan haltija säilytti asianmukaisen varoituksen EU:n yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon kohdassa 4.6 Raskaus ja imetys. Myyntiluvan haltija katsoi, ettei raskauden pitäisi olla vasta-aiheinen valasikloviirin käytölle.

Lääkevalmistekomitea kannatti myyntiluvan haltijan ehdotusta, sillä se vastaa voimassa olevia sovellettavia ohjeistuksia ja käytettävissä olevia tietoja.

Lääkevalmistekomitea puolsi myyntiluvan haltijan ehdotusta, että virusresistanssia koskevaa mainintaa ei lisätä kohtaan 4.3. Virusresistanssi on eri asia kuin tilanne, jossa lääkettä ei saa turvallisuussyistä käyttää, ja turvallisuusriskien ja tehon heikkenemisen välille on tehtävä ero. Lääkevalmistekomitea kannatti myös vasta-aiheita, jotka liittyivät yliherkkyyteen asikloviirille, vasikloviirille tai vasikloviirivalmisteille.

Kohta 4.6 Raskaus

Tietojen laajuus vaihtelee eri jäsenvaltioissa. Tiedot ovat samankaltaisia, mutta niiden yksityiskohtaisuudessa on merkitseviä eroja. Myös käyttösuosituksissa on eroja.

Valasikloviirin käytön hyöty-riskisuhteen arviointi tietyissä käyttöaiheissa ja raskaana olevilla ja imettävillä on hoitavan lääkärin vastuulla.

Lääkevalmistekomitea kannatti myyntiluvan haltijan ehdotusta, että tässä kohdassa mainittaisiin, että valasikloviiria saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Myyntiluvan haltija tarkisti pyynnöstä tiedot, jotka olivat käytettävissä raskausrekisterinpidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi oman maailmanlaajuisen kliinisen turvallisuustietokantansa raskautta ja raskauden tuloksia koskevat raportit. Altistuksen laajuutta kyseisessä populaatiossa on vaikea määrittää. Julkaistun kirjallisuuden analysoinnissa ei ilmennyt uusia merkitseviä turvallisuushuolia, jotka koskivat vauvoja tai äitejä. Huomattava osa artikkeleissa

kuvatuista synnynnäisistä poikkeavuuksista vastasivat kohdunsisäisen CMV-infektion tunnettuja haittavaikutuksia.

Lääkevalmistekomitea piti uutta ehdotusta hyväksyttävänä. Se suositteli kuitenkin tekstiin pieniä muutoksia, kuten valasikloviirin ja asikloviirin raskaudenaikaisesta käytöstä kertyneen kokemuksen määrän määrittäminen (valasikloviirin rajalliseksi ja asikloviirin kohtalaiseksi) ja raskausrekisterin lopullisesta tutkimusraportista saatujen lukujen lisääminen antamaan kuvaa käytettävissä olevista tiedoista.

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa vahvistamaan kaikki ehdotetut yleisyydet ja toimittamaan kohdan 4.8 muutettuna riittävien todisteiden kera valmisteyhteenvedoista annetun ohjeistuksen mukaisesti.

Myyntiluvan haltijaa kehoitettiin tarkastelemaan haittavaikutuksia erillään tilastollisesta merkitsevyydestä.

Myyntiluvan haltija muutti kohdan 4.8 tämän mukaisesti. Spontaaneissa raporteissa ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyydeksi merkitään pyynnön mukaisesti "tuntematon". Kliinisissä kokeissa ilmenneiden haittavaikutusten yleisyys luokiteltiin kliinisissä kokeissa havaitun yleisyyden perusteella. Myyntiluvan haltija lisäsi pyynnön mukaisesti kohtaan 4.8 johdannon, joka selventää kliinisten kokeiden näytekoko/altistusta. Kliinisten kokeiden tietokannan näytekoko perustuu tietoihin, jotka on yhdistetty neljää eri käyttöaihetta käsittelevistä keskeisistä valasikloviiritutkimuksista. Näiden tutkimusten katsottiin edustavan parhaiten valmisteen turvallisuusprofiilia valasikloviirille altistuneessa yleispopulaatiossa, ja niihin osallistui noin 5 855 koehenkilöä. Nämä 5 855 koehenkilöä käsittivät seuraavat ryhmät: vyöruusun hoito (n = 967), genitaalierpeksen hoito (n = 1160 suuria annoksia saanutta ja n = 1203 pieniä annoksia saanutta), genitaalierpeksen estohoito (n = 1009 suuria annoksia saanutta ja n = 269 pieniä annoksia saanutta) ja yskänrokon hoito (n = 609 suuria annoksia saanutta ja n = 638 pieniä annoksia saanutta).

Myyntiluvan haltija laski pyynnön mukaisesti markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa esiintyneiden reaktioiden yleisyydet uudelleen ja huomioi valmisteyhteenvedojen muutetut ohjeistukset.

Myyntiluvan haltija selvensi, että markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa esiintyneiden haittavaikutusten yleisyyden laskennassa hyödynnettiin kliinisten kokeiden tietokantaa, joka on koottu neljää käyttöaihetta käsittelevien kliinisten kokeiden tuloksista. Kliinisten kokeiden tietokantaan sisältyvät tutkimukset vastaavat valmisteen turvallisuusprofiilia valasikloviirille altistuneessa yleisväestössä.

Myyntiluvan haltija esitti taulukkomuodossa niiden haittavaikutusten yleisyydet, jotka oli havaittu markkinoille tulon jälkeen, ja tietoja tukevat analyysit. Jos esiintyvyydessä oli eroja eri tutkimuksissa, käytettiin konservatiivista lähestymistapaa eli yleisyysluokitus perustui suurempaan esiintyvyyteen.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa arvioimaan, miten yleistä resistanssi oli kliinisiin kokeisiin osallistuneilla immunokompetenteilla ja immuunipuutteisilla suhteessa markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.

Asikloviirille resistentin HSV-viruksen esiintyvyys on pysynyt alhaisena ja vakaana, vaikka herpesviruksen hoitoon tarkoitettujen viruslääkkeiden kliininen käyttö on lisääntynyt melkein kolmen vuosikymmenen ajan. Virukseen, isäntään ja lääkkeeseen liittyvien tekijöiden ainutkertainen yhdistelmä selittää, miksi yleispopulaatiossa ei ole syntynyt resistanssia ja miksi valasikloviirin käyttö ei todennäköisesti lisää asikloviirille resistentin HSV-viruksen esiintyvyyttä.

HSV-viruksen resistanssi asikloviirille, joka on valasikloviirin aktiivinen aineenvaihduntatuote, on plakkineutralisaatiokokeen perusteella määritettynä alle 1 prosentti immunokompetenteilla potilailta ja noin 5–6 prosenttia immuunipuutteisilla potilailta. Näiden tietojen perusteella voidaan päätellä, että resistanssin kehittymismahdollisuus ei ole alentanut valasikloviirin määritettyä hyöty-riskiprofiilia. Asikloviiriresistanssin ilmaantuvuus on pysynyt vakaana. Se ei ole muuttunut niinä lähes kolmenkymmenenä vuonna, jolloin asikloviiria on ollut saatavilla, eikä eroa hoidettujen ja hoitamattomien potilaiden välillä.

Lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että myyntiluvan haltija toimitti kattavan selvityksen resistanssin yleisyydestä kliinisiin kokeisiin osallistuneiden immunokompetenttien ja immuunipuutteisten potilaiden parissa.

Yhteenvedossa todetaan, että asikloviirille resistentin HSV-viruksen esiintyvyydessä ei ole tapahtunut merkitseviä muutoksia kolmenkymmenen vuoden aikana. HSV-resistanssi on vähäistä immunokompetenteilla (alle 1 %) ja samoin potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt (noin 5–6 %). Nämä huomiot puoltavat HSV-hoidon turvallisuutta kummassakin ryhmässä, joskin resistanssin mahdollista kasvua on pidettävä jatkuvasti silmällä.

Kohta 5.1 Farmakokinetiikka

Lääkevalmistekomitean mielestä tähän kohtaan voidaan lisätä viittaus siihen, että valasikloviiri vähentää estohoitona käytettynä ja turvaseksiin yhdistettynä genitaalisherpeksen tartuntavaraa immunokompetenteilla aikuisilla.

Kemoterapian tai elimensiirron onnistumista vaikeuttavat usein infektiot, jotka puhkeavat, kun immuunivaste on heikentynyt leikkauksen tai hoidon jälkeen. Varsinkin piilevien virusten uudelleenaktivoituminen on yleistä (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

Lääkevalmistekomitea totesi, että valasikloviirin turvallisuutta ja tehoa tukeviin tutkimuksiin osallistui vain HIV-potilaita, ja useimmilla potilailla oli vakava CD4-puutos. Valasikloviiri osoittautui kuitenkin tehokkaaksi huuliherpeksen (yskänrokon), kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuvan limakalvotulehduksen, ihon höyläyksestä johtuvan HSV:n uudelleenaktivoitumisen ja herpes gladiatorumin hoitokeinoksi.

Valmisteyhteenvedon muut kohdat

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa tarkistamaan EU:n jäsenvaltioiden hyväksymien valmisteyhtenvetöjen muut kohdat ja ehdottamaan asianmukaisia muutoksia kohtiin, joissa esiintyi eroja.

Myyntiluvan haltija laati valasikloviirin valmisteyhteenvedon yhtenäistämistä ehdotuksen, jossa huomioitiin kaikki vähintään yhdessä jäsenvaltiossa hyväksytyt lääkemuodot ja annokset.

Yksityiskohtaiset asiakirjat, joissa päivitettyt tiedot otettiin huomioon, jätettiin.

Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan vastauksia ja perusteluja hyväksyttävänä.

Laatumoduuli on myös yhtenäistetty myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,

- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyssä tieteellisen keskustelun pohjalta,

CHMP suosittelee niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Valtrexia ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 250 mg valasikloviiria.
Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria
Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 1000 mg valasikloviiria

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

250 mg tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka ydin on valkoinen tai melkein valkoinen. Tabletin toisella puolella on merkintä "GX CE7" sinisellä musteella.

500 mg tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka ydin on valkoinen tai melkein valkoinen. Tabletin toisella puolella on merkintä "GX CF1".

1000 mg tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka ydin on valkoinen tai melkein valkoinen. Molemmilla puolilla on osittainen jakouurre ja toisella puolella on merkintä "GX CF2" sinisellä musteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – vyöruusu

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

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

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot

Valtrexin käyttöaiheita ovat

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

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

Sytomegalovirus (CMV) -infektiot:

Valtrex on tarkoitettu elinsiirron jälkeisen sytomegalovirusinfektion ja -taudin estohoitoon aikuisilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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 vyöruusuhoiton 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 leesioden 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 Valtrexia 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. Valtrex voi estää leesioden 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

Valtrex-annos on 500 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin sellaisille potilaille, joilla on uusintainfektioita hyvin usein (≥ 10 vuodessa ilman hoitoa), voi olla hyötyä siitä, että 500 mg:n vuorokausiannos otetaan jaettuna kahteen annokseen (250 mg x 2 /vrk). Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten toiminnan häiriöt). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden hoidon jälkeen.

Immunosuppressoidut aikuiset

Valtrex-annos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. alla Munuaisten toiminnan häiriöt). Hoidon tarve on arvioitava uudelleen 6 – 12 kuukauden hoidon jälkeen.

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

Valtrex-annos on 2000 mg neljä kertaa vuorokaudessa. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Tätä annosta on pienennettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. "Munuaisten toiminnan häiriöt" alla).

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

Erityisryhmät

Lapset

Valtrexin 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 toiminnan häiriöt). On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä.

Munuaisten vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta, kun Valtrexia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. On huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, Valtrex-annosta on pienennettävä oheisen tauluko 1:n mukaisesti.

Hemodialyysipotilaille Valtrex-annos tulee antaa heti hemodialyysin jälkeen. Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tiheästi, varsinkin silloin, kun munuaisten toimintakyky muuttuu nopeasti, esim. heti munuais- tai kudossiirron jälkeen. Valtrex-annosta 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
<u>Varicella-zoster (VZV) -infektiot</u>		
<i>Vyöruusun hoito</i> sekä immunosuppressoiduilla aikuisilla että aikuisilla, joiden immuunivaste on normaali	≥ 50 30 – 49 10 – 29 10	1000 mg kolme kertaa vrk:ssa 1000 mg kahdesti vrk:ssa 1000 mg kerran vrk:ssa 500 mg kerran vrk:ssa
<u>Herpes simplex (HSV) -infektiot</u>		
<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
<u>Sytomegalovirusinfektiot (CMV)</u>		
<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:ssa 1500 mg neljä kertaa vrk:ssa 1500 mg kolme kertaa vrk:ssa 1500 mg kahdesti vrk:ssa 1500 mg kerran vrk:ssa

^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 hoitutuloksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valasikloviirille, asikloviirille tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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 eliminoituu 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 suuremmissa vaarassa saada neurologisia haittavaikutuksia 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 valasikloviirihoiton lisäksi suositellaan, että noudatetaan turvaseksin periaatteita.

Käyttö silmän HSV-infektioissa

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

Käyttö CMV-infektioissa

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

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

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, jodilla merkittyjen 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.

Asikloviiriin ja mykofenolaattimofetiiliin (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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä on saatavissa rajoitetusti tietoa valasikloviirin käytöstä raskauden aikana ja jonkin verran tietoa asikloviiriin käytöstä. (Rekistereissä on tietoja valasikloviiria tai oraalista tai laskimonsisäistä asikloviiria (valasikloviiriin 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 valasikloviiriin olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Valasikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset vaarat.

Imetys

Asikloviiri, valasikloviiriin päämetaboliitti, erittyy äidinmaitoon. Terapeuttisilla valasikloviiriannoksilla ei oleteta olevan vaikutuksia imetettävään vastasyntyneeseen/lapseen, koska lapsen saama annos on alle 2 % laskimonsisäisestä neonataaliherpeksen 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 atrofiaa ja aspermatogeneesiä. Valasikloviiriin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu, mutta 20 potilaalla ei havaittu muutoksia sperman määrässä, liikkuvuudessa tai morfologiassa kuusi kuukautta annoksella 400 – 1000 mg jatkuneen asikloviirihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja Valtrexin 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 Valtrexia kliinisissä lääketutkimuksissa saaneiden potilaiden ainakin yhdessä käyttöaiheessa raportoimat haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi. Muita vakavampia haittavaikutuksia, kuten tromboottista trombosytopenistä 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	≥1/10
yleinen	≥1/100 - <1/10
melko harvinainen	≥1/1000 - <1/100
harvinainen	≥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, genitaalierpeksen 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, hallusinaatio, alentunut tajunnantaso, vapina, agitaatio

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

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) Valtrexia 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 kudokset

yleinen: ihottuma mukaan lukien valoherkkyys, kutina
melko harvinainen: urtikaria
harvinainen: angioedeema

Munuaiset ja virtsatiet

melko harvinainen: kipu munuaisissa
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 anemiaa ja trombosytopeniaa (joskus yhtäaikaisesti) on raportoitu voimakkaasti immunosuppressoituilla aikuispotilailla, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja jotka ovat saaneet suuria annoksia (8000 mg/vrk) valasikloviiriä 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.

4.9 Yliannostus

Oireet

Akutteja munuaistoiminnan häiriöitä ja neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatiota, agitaatiota, alentunutta tajunnantasoja ja koomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksia valasikloviiriä. 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 estäjiä, 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 immunosuppressoituilla potilailla, kuten elin- tai luuydinsiirtopotilailla, potilailla, jotka saavat kemoterapiaa malignien tautien hoitoon ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Vyöruusu

Valtrex 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. Valtrex 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 immunosuppressoituilla potilailla, mukaan lukien potilailla, joilla on jonkin elimen syöpä, HIV, autoimmuunisairauksia, 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 keston 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 huuliherpeksen (yskänrokko), kemoterapian tai radioterapian aiheuttaman limakalvotulehduksen, kasvojen ihosiirteen 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.

Valasikloviiriin on osoitettu vähentävän genitaaliherpeksen 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 osallistui 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 suoraa valgansikloviiriin vertaavaa tutkimusta elinsiirtopotilaiden parhaan hoidon määrittämiseksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Valasikloviiri on asikloviirin aihiolääke. Asikloviiriä 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 valasikloviiri-hydrolaasi, 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 terapeuttisen annostason puitteissa. Biologinen hyötyosuus 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 ± standardipoikkeamaa. 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 merkitsevästi 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

Valasikloviiriin 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 inaktiiveiksi metaboliiteiksi 9(karboksimetoksi)metyyliguaniniiniksi (CMMG) alkoholin ja aldehydidehydrogenaasin vaikutuksesta ja 8-hydroksiasikloviiriksi (8-OH-ACV) aldehydioksidaasin 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 asikloviirin (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 kerta-annoksen 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 farmakokinetiikkaa loppuraskauden aikana selvittänyt tutkimus osoitti, että raskaus ei vaikuta valasikloviirin farmakokinetiikkaan (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 kerta-annos valasikloviiriä saa aikaan ihmisille, joiden munuaistoiminta on normaali).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
povidoni
magnesiumstearaatti
kolloidinen piidioksidi

tabletin kalvopäälly

hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli
polysorbaatti 80 (vain 500 mg ja 1000 mg tabletit)
Sininen painomuste FT203, joka sisältää briljanttisinisistä (E133) (vain 250 mg ja 1000 mg tabletit).
karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

250 mg tabletit ja 1000 mg tabletit
kaksi vuotta

500 mg tabletit
kolme vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Al-läpipainopakkaus

250 mg tabletit
60 tabletin pakkaus

500 mg tabletit
10, 30, 42, 90 tai 112 tabletin pakkaukset
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

1000 mg tabletit
21 tabletin pakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks Liite 1) 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
valasikloviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 250 mg valasikloviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK VVVV)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

valasikloviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK VVVV)

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks Liite 1) 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
valasikloviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihiydrokloridia vastaten 500 mg valasikloviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit
10 tablettia
30 tablettia
42 tablettia
90 tablettia
112 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (KK VVVV)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

valasikloviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK VVVV)

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks Liite 1) 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
valasikloviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää valasikloviirihydrokloridia vastaten 1000 mg valasikloviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
21 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK VVVV)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

valasikloviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK VVVV)

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valtrex ja muut (kauppa)nimet (ks. Liite I) 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

valasikloviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Valtrex on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Valtrexia
3. Miten Valtrexia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Valtrexin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VALTRES ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Valtrex on ns. antiviraalinen lääke. Se vaikuttaa tappamalla tai pysäyttämällä herpes simplexiksi (HSV), herpes zosteriksi (VZV) ja sytomegalovirukseksi (CMV) kutsuttujen virusten lisääntymisen.

Valtrexia voidaan käyttää:

- vyöruusun hoitoon (aikuisilla)
- ihon ja sukuelinten HSV-infektioiden hoitoon (aikuisilla ja yli 12-vuotiailla). Sitä käytetään myös estämään näiden infektioiden uusiutumista.
- huuliherpeksen eli yskänrokon hoitoon (aikuisilla ja yli 12-vuotiailla)
- sytomegalovirusinfektion- ja taudin estohoitoon elinsiirron jälkeen (aikuisilla ja yli 12-vuotiailla).
- silmän HSV-infektioiden hoitoon ja estohoitoon

2. ENNEN KUIN OTAT VALTRESIA

Älä ota Valtrexia

- jos olet allerginen (yliherkkä) valasikloviirille tai asikloviirille tai Valtrexin jollekin muulle aineelle (nämä on lueteltu kohdassa 6).
- Älä ota Valtrexia, jos tämä koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Valtrexia.

Ole erityisen varovainen Valtrexin suhteen

Tarkista lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen kuin otat Valtrexia jos:

- **sinulla on munuaisvaivoja**
- **sinulla on maksavaivoja**
- **olet yli 65-vuotias**
- **puolustusjärjestelmäsi on heikko**

Jos et ole varma koskeeko ylläoleva sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Valtrexia.

Estä sukuelinherpeksen tarttuminen toisiin

Jos otat Valtrexia sukuelinherpeksen hoitoon tai sen estämiseen tai jos sinulla on joskus ollut sukuelinherpes, noudata edelleen turvaseksiä ja käytä kondomeja. Tämä on tärkeää jotta et tartuta infektiota muihin. Älä harrasta seksiä, jos sinulla on haavaumia tai rakkoja.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt tai rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat munuaisiin. Näitä lääkkeitä ovat mm. aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, jodioitu varjoaine, metotreksaatti, pentamidiini, foskarneetti, siklosporiini, takrolimuusi, simetidiini ja probenesidi.

Kerro aina lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle muista käyttämistäsi lääkkeistä, jos käytät Valtrexia vyöruusun hoitoon tai elinsiirron jälkeen.

Raskaus ja imetys

Valtrexia ei yleensä suositella käytettäväksi raskauden aikana. Jos olet raskaana tai luulet, että voit olla raskaana tai jos suunnittelet raskautta, älä ota Valtrexia ilman että keskustelet asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri vertaa raskauden tai imetyksen aikaisen Valtrexin käytöstä sinulle koituvaa hyötyä lapsen mahdolliseen riskiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Valtrex voi aiheuttaa häiritseviä vaikutuksia, jotka vaikuttavat kykyysi ajaa autoa.

→ Älä aja tai käytä koneita, jos et ole varma, että Valtrexilla ei ole sinuun tällaista vaikutusta.

3. MITEN VALTREXIA OTETAAN

Ota Valtrexia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annoksesi riippuu siitä, minkä taudin hoitoon Valtrexia on määrätty sinulle. Lääkäri keskustelee asiasta kanssasi.

Vyöruusun hoito

- Tavallinen annos on 1000 mg (yksi 1000 mg tabletti tai kaksi 500 mg tablettia) kolme kertaa vuorokaudessa.
- Ota Valtrexia seitsemän vuorokauden ajan.

Yskänrokon hoito

- Tavallinen annos on 2000 mg (kaksi 1000 mg tablettia tai neljä 500 mg tablettia) kahdesti vuorokaudessa.
- Ota toinen annos 12 tuntia (aikaisintaan 6 tuntia) ensimmäisen annoksen jälkeen.
- Ota Valtrexia vain yhtenä päivänä (kaksi annosta).

Ihon herpesinfektioiden ja sukuelinherpeksen hoito

- Tavallinen annos on 500 mg (yksi 500 mg tabletti tai kaksi 250 mg tablettia) kahdesti vuorokaudessa.
- Ensimmäiseen infektiin ota Valtrexia viiden vuorokauden ajan tai enintään 10 vuorokauden ajan, jos lääkäri määrää niin. Uusintainfektioissa hoitoaika on tavallisesti 3 - 5 vuorokautta.

Uusintainfektioiden estäminen

- Tavallinen annos on yksi 500 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

- Joillekin potilalle, joilla on uusintainfektioita usein, annos yksi 250 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa voi olla parempi.
- Ota Valtrexia kunnes lääkäri käskää lopettamaan.

Sytomegalovirusinfektion ja -taudin (CMV) estohoito

- Tavallinen annos on 2000 mg (kaksi 1000 mg tablettia tai neljä 500 mg tablettia) neljä kertaa vuorokaudessa.
- Ota annokset noin kuuden tunnin välein.
- Valtrex-hoito aloitetaan tavallisesti niin pian kuin mahdollista leikkauksen jälkeen.
- Ota Valtrexia noin 90 vuorokauden ajan leikkauksesi jälkeen, kunnes lääkäri käskää lopettamaan.

Lääkäri voi muuttaa Valtrex-annostasi, jos:

- olet yli 65-vuotias
 - puolustusmekanismisi on heikko
 - sinulla on munuaisten vajaatoimintaa
- ➔ Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Valtrexia, jos jokin ylläolevista koskee sinua.

Lääkkeen ottaminen

- Ota lääke suun kautta.
- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Ota Valtrex samaan aikaan joka päivä.
- Ota Valtrexia lääkärin tai apteekkihenkilökunnan antaman ohjeen mukaan.

Yli 65-vuotiaat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

On hyvin tärkeää, että juot vettä säännöllisesti pitkin päivää Valtrex-hoidon aikana. Tämä vähentää haittavaikutuksia, joita lääkityksellä voi olla munuaisiin tai hermostoon. Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti näihin haittoihin viittaavien merkkien varalta. Hermostoon liittyviä haittavaikutuksia voivat olla: hämmentynyt tai kiihtynyt olo, poikkeuksellinen väsymys tai uupumus.

Jos otat enemmän Valtrexia kuin sinun pitäisi

Valtrex ei yleensä aiheuta haittoja, ellet ota sitä liikaa usean päivän ajan. Jos otat liian monta tablettia, voit tulla pahoinvoivaksi, voit oksentaa tai tuntea itsesi sekavaksi, kiihtyneeksi tai poikkeuksellisen väsyneeksi. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet ottanut liikaa Valtrexia. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Valtrexia

- Jos unohdat ottaa Valtrexia, ota sitä niin pian kuin muistat. Kuitenkin, jos on jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet Valtrexkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Tämä lääke voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Haittavaikutuksia, joita sinun tulee seurata

- vakava allerginen reaktio (*anafylaksia*). Nämä ovat harvinaisia Valtrexia ottavilla potilailla. Nopeat oireiden kehittyminen. Oireita ovat:
 - punastuminen, kutiava ihottuma
 - huulten, kasvojen, kaulan ja kurkun turpoaminen, mikä aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioödeema)
 - verenpaineen laskeminen, mikä voi johtaa kollapsiin.
- ➔ Jos saat allergisen reaktion, lopeta Valtrexin ottaminen ja mene heti lääkäriin.

Hyvin yleinen (useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- päänsärky

Yleinen (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä)

- pahoinvointi
- pyörrytys
- oksentelu
- ripuli
- ihoreaktio aurinkoaltistuksen jälkeen (*fotosensitiivisyys*)
- ihottuma

Melko harvinainen (näitä voi olla enintään yhdellä sadasta)

- sekavuus
- harhanäöt tai harhakuulot (hallusinaatiot)
- voimakas uupumus
- vapina
- kiihtyneisyys

Näitä hermostoon liittyviä haittoja on tavallisesti potilailla, joilla on munuaisongelmia, vanhemmilla henkilöillä tai henkilöillä, joiden Valtrex-annos on 8 grammaa tai enemmän vuorokaudessa. Yleensä he toipuvat, kun Valtrex-hoito lopetetaan tai annosta pienennetään.

Muita melko harvinaisia haittavaikutuksia:

- hengenahdistus
- mahakivut
- ihottuma, joka voi joskus olla kutiavaa ja paukamaista (urtikariaa)
- alaselän kipu (munuaiskipu)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia, jotka voivat näkyä verikokeissa

- veren valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- verihiutaleiden (nämä ovat soluja, jotka auttavat verta hyytymään) määrän väheneminen (trombosytopenia)
- maksan tuottamien entsyymien lisääntyminen

Harvinainen (näitä voi olla enintään yhdellä tuhannesta)

- epävakaa olo kävellessä ja koordinaation puute (*ataksia*)
- hidas, puuroutunut puhe
- kouristukset
- aivojen toimintahäiriö (enkefalopatia)
- tajuttomuus
- sekavat tai häiriintyneet ajatukset

Näitä hermostoon liittyviä haittoja on tavallisesti potilailla, joilla on munuaisongelmia, vanhemmilla henkilöillä tai elinsiirtopotilailla, joiden Valtrex-annos on 8 grammaa tai enemmän vuorokaudessa. Yleensä he toipuvat, kun Valtrex-hoito lopetetaan tai annosta pienennetään.

Muut harvinaiset haitat:

- munuaisvaivat, jolloin virtsaat vähän tai et lainkaan

5. VALTREXIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Valtrexia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä (Exp.) tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Säilytä alle 30 °C.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Valtrex sisältää

- Vaikuttava aine on valasikloviiri. Yksi tabletti sisältää 250 mg, 500 mg tai 1000 mg valasikloviiria (valasikloviirihydrokloridina).

Muut aineet ovat:

tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
povidoni
magnesiumstearaatti
kolloidinen piidioksidi

tabletin kalvopäällys

hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 400
polysorbaatti 80 (vain 500 mg ja 1000 mg tabletit)
Sininen painomuste FT203, joka sisältää briljanttisinisistä (E133) (vain 250 mg ja 1000 mg tabletit).
karnaubavaha

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Valtrex tabletit on pakattu PVC/alumiini läpipainopakkauksiin.

Valtrex 250 mg tabletit toimitetaan 60 tabletin kartongeissa. Ne ovat valkoisia ja niissä on merkintä "GX CE7" toisella puolella.

Valtrex 500 mg tabletit toimitetaan 10, 30, 42, 90 tai 112 tabletin kartongeissa. Ne ovat valkoisia ja niissä on merkintä "GX CF1" toisella puolella.

Valtrex 1000 mg tabletit toimitetaan 21 tabletin kartongeissa. Ne ovat valkoisia ja niissä on merkintä "GX CF2" toisella puolella.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Bulgaria, Espanja, Irlanti, Islanti, Iso-Britannia, Itävalta, Kypros, Kreikka, Latvia, Liettua, Malta, Norja, Portugali, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Suomi, Tsekin tasavalta, Viro: Valtrex

Alankomaat, Belgia, Italia, Luxemburg, Ranska, Tanska: Zelitrex

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}