

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valaciclovir ELVIM, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg valatsikloviiri valatsikloviirvesinikkloriidina. INN. *Valaciclovirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge piklik kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Varicella zoster-viiruse (VZV) infektsioonid – herpes zoster

- herpes zoster-viiruse (vöötohatise) ja oftalmilise vöötohatise raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).
- herpes zoster-viiruse raviks kerge või mõõduka immunosupressiooniga täiskasvanud patsientidele (vt lõik 4.4).

##### Herpes simplex-viiruse (HSV) infektsioonid

- naha ja limaskestade HSV infektsioonide raviks ja pärssimiseks, sh
  - genitaalherpese esmaste episoodide raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel ja noorukitel ning immunosupressiivsetel täiskasvanutel
  - korduva genitaalherpese raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel ja noorukitel ning immunosupressiivsetel täiskasvanutel
  - korduva genitaalherpese pärssimiseks immunokompetentsetel täiskasvanutel ja noorukitel ning immunosupressiivsetel täiskasvanutel
- korduvate silma HSV infektsioonide raviks ja pärssimiseks (vt lõik 4.4).

HSV infektsiooniga patsientidel, kelle immuunsüsteem on pärsitud muul põhjusel kui HIV infektsioonist, ei ole valatsikloviiriga kliinilisi uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.1).

##### Tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioonid

CMV infektsiooni ja haiguse profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel elundite transplantaatsiooni järgselt (vt lõik 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Varicella zoster-viiruse (VZV) infektsioonid – herpes zoster ja silma vöötohatise

Patsientidele tuleb soovitada alustada ravi pärast herpes zoster-viiruse diagnoosimist niipea kui võimalik. Puuduvad andmed selle kohta kui raviga alustati hiljem kui 72 tundi pärast vöötohatise lööbe teket.

### *Immunokompetentsed täiskasvanud*

Annus immunokompetentsetele täiskasvanutele on 1000 mg kolm korda päevas, seitsme päeva jooksul (ööpäevane koguannus 3000 mg). Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus).

### *Immunosupressiivsed täiskasvanud*

Annus immunosupressiivsetele patsientidele on 1000 mg kolm korda päevas vähemalt seitsme päeva jooksul (ööpäevane koguannus 3000 mg) ja 2 päeva vältel pärast koorikute teket kahjustustele. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus).

Immunosupressiivsetel patsientidel on soovitatav alustada antiviraalse raviga vähemalt nädala jooksul alates villide tekkimisest või mistahes ajal enne kahjustuste täielikku kattumist koorikutega.

### *Herpes simplex-viiruse (HSV) infektsioonide ravi täiskasvanutel ja noorukitel (≥12-aastased)*

#### *Immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid (≥12-aastased)*

Annus on 500 mg Valaciclovir ELVIM't võetuna kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 1000 mg). Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus).

Kordumiste korral on ravi pikkuseks 3...5 päeva. Esmaste episoodide puhul, mis võivad olla palju raskemad, võib ravi pikendada kuni 10 päevani. Annustamist tuleb alustada nii vara kui võimalik. *Herpes simplex*-infektsiooni kordumiste korral peaks see ideaaljuhul olema prodromaalperioodis või koheselt pärast esimeste nähtude või sümptomite ilmnemist. Valaciclovir ELVIM võib hoida ära kahjustuste tekke, kui seda võtta korduva HSV taastekke esimeste nähtude ja sümptomite ilmnemisel.

#### *Herpes labialis*

*Herpes labialis*'e (külmavillid) korral võtavad täiskasvanud ja noorukid efektiivse ravi tagamiseks 2000 mg valatsikloviiri kaks korda päevas ühel päeval. Teine annus tuleb võtta ligikaudu 12 tundi (mitte varem kui 6 tundi) pärast esimesest annust. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus). Sellise annustamisrežiimi kasutamisel ei tohiks ravi üle ühe päeva kesta, sest on näidatud, et see ei taga täiendavat kliinilist toimet. Raviga tuleb alustada külmavillide varajaste sümptomite (nt kihelus, sügelus või kõrvetustunne) ilmnemisel.

#### *Immunosupressiivsed täiskasvanud*

HSV raviks immuunpuudulikkusega täiskasvanutel on annus 1000 mg kaks korda päevas vähemalt 5 päeva jooksul, pärast seda tuleb hinnata kliinilise seisundi tõsidust ja patsiendi immunoloogilist staatust. Esmaste episoodide korral, mis võivad olla palju raskemad, võib ravikuuri pikendada kuni kümne päevani. Annustamisega tuleb alustada niipea kui võimalik. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus). Maksimaalne kliiniline toime saavutatakse kui raviga alustatakse 48 tunni jooksul. Vajalik on kahjustuste tekke väga hoolikas jälgimine.

### *Korduva herpes simplex-viiruse (HSV) infektsiooni supressioon täiskasvanutel ja noorukitel (≥12-aastased)*

#### *Immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid (≥12-aastased)*

Valaciclovir ELVIM annus on 500 mg, võetuna üks kord ööpäevas. Mõned patsiendid väga sageli korduva viirusega (≥10 korda aastas ilma ravita) võivad täiendavat kasu saada ööpäevase annusega 500 mg, jagatuna kaheks annustamiskorraks (250 mg 2 korda ööpäevas). Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus). Pärast 6...12 kuud kestnud ravi tuleb see üle vaadata.

#### *Immunosupressiivsed täiskasvanud*

Valaciclovir ELVIM annus on 500 mg 2 korda ööpäevas. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus). Pärast 6...12 kuud kestnud ravi tuleb see üle vaadata.

### CMV infektsiooni ja haiguse profülaktika täiskasvanutel ja noorukitel (>12-aastased)

Valaciclovir ELVIM annus on 2000 mg neli korda ööpäevas, alustada tuleb siirdamise järgselt nii vara kui võimalik. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerukahjustus).

Tavaliselt on ravikuuri pikkus 90 päeva, kuid seda võib suurema riskiga patsientidel pikendada.

### Patsientide erirühmad

#### Lapsed

Valaciclovir ELVIM efektiivsust alla 12-aastastel lastel ei ole hinnatud.

#### Eakad

Eakate puhul tuleb arvestada võimaliku neerufunktsiooni langusega ja sellele vastavalt annust korrigeerida (vt allpool, Neerukahjustus). Tuleb säilitada adekvaatne hüdreeritus.

#### Neerukahjustus

Ettevaatus on vajalik Valaciclovir ELVIM manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele. Tuleb säilitada adekvaatne hüdreeritus. Valaciclovir ELVIM annust tuleb neerufunktsiooni häirega patsientidel vähendada vastavalt allpool olevale tabelile 1.

Vahelduvat hemodialüüsi saavatele patsientidele manustatakse Valaciclovir ELVIM't pärast dialüüsi lõppu. Sageli tuleb jälgida kreatiniini kliirensit, eriti ajal mil neerufunktsioon kiiresti muutub, nt vahetult pärast neeru siirdamist või äratõukereaktsiooni. Valaciclovir ELVIM annust tuleb vastavalt korrigeerida.

#### Maksakahjustus

Uuringud täiskasvanud patsientidel 1000 mg valatsikloviiriga näitasid, et kerge või mõõduka maksatsirroosi (maksasünteesifunktsioon on säilinud) korral ei ole vaja annust korrigeerida. Farmakokineetilised andmed kaugelearenenud maksatsirroosiga (maksasünteesifunktsioonihäire ja ilmingud portaali-süsteemi šunteerumisest) patsientidelt ei viita annuse korrigeerimise vajadusele, kuigi kliinilised kogemused on piiratud. Suuremate annuste kasutamise kohta (4000 mg või enam ööpäevas), vt lõik 4.4.

Tabel 1: ANNUSE KORRIGEERIMINE NEERUKAHJUSTUSE KORRAL

<b>Näidustus</b>	<b>Kreatiniini kliirens (ml/min)</b>	<b>Valatsikloviiri annus<sup>a</sup></b>
<i>Varicella-zoster-viiruse (VZV) infektsioonid</i>		
<i>Herpes zoster'i (vöötohatis) ravi</i> immunokompetentsetel ja immunosupressiivsetel täiskasvanutel	≥ 50 30 kuni 49 10 kuni 29 10	1000 mg 3 korda päevas 1000 mg 2 korda päevas 1000 mg 1 kord päevas 500 mg 1 kord päevas
<i>Herpes Simplex-viiruse (HSV) infektsioonid</i>		
<i>HSV infektsioonide ravi</i>		
- immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid	≥ 30 < 30	500 mg 2 korda päevas 500 mg 1 kord päevas
- immunosupressiivsed täiskasvanud	≥ 30 < 30	1000 mg 2 korda päevas 1000 mg 1 kord päevas
<i>Herpes labialis'e (külmavillid) ravi</i> <i>immunokompetentsetel täiskasvanutel ja</i> <i>noorukitel (alternatiivina 1-päevane</i> <i>raviskeem)</i>	≥50 30 kuni 49 10 kuni 29 <10	2000 mg 2 korda ühel päeval 1000 mg 2 korda ühel päeval 500 mg 2 korda ühel päeval 500 mg üksikannusena
<i>HSV infektsioonide supressioon</i>		

- immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid	≥ 30 < 30	500 mg 1 kord päevas <sup>b</sup> 250 mg 1 kord päevas
- immunosupressiivsed täiskasvanud	≥ 30 < 30	500 mg 2 korda päevas 500 mg 1 kord päevas
Tsütomegaloviirus (CMV) infektsioonid		
<i>CMV profülaktika soliidorgantransplantaadi retsipientidest täiskasvanutel ja noorukitel</i>	≥ 75 50 kuni <75 25 kuni <50 10 kuni <25 <10 või dialüüsil	2000 mg 4 korda päevas 1500 mg 4 korda päevas 1500 mg 3 korda päevas 1500 mg 2 korda päevas 1500 mg 1 kord päevas

<sup>a</sup> Vahelduvat hemodialüüsi saavatele patsientidele antakse annus dialüüsi päeval pärast dialüüsi.

<sup>b</sup> HSV pärssimiseks immunokompetentsetel patsientidel anamneesis ≥10 kordust aastas, on saanud paremaid tulemusi annusega 250 mg kaks korda päevas.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus valatsikloviiri või atsikloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Hüdratsiooni staatus

Tuleb olla hoolikas, et tagada dehüdratsiooni riskiga patsientide, eriti eakate, adekvaatne hüdreeritus.

#### Kasutamine neerukahjustusega patsientidel ja eakatel

Atsikloviir eritub neerude kaudu, seetõttu tuleb neerukahjustusega patsientidel valatsikloviiri annust vähendada (vt lõik 4.2).

Eakatel patsientidel on suure tõenäosusega neerufunktsioon langenud ning seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda annuse vähendamist. Nii eakad kui neerukahjustusega patsiendid on suurema riskiga neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks ning neid tuleb antud toimete tekke suhtes hoolikalt jälgida. Teatatud raportites olid need reaktsioonid üldjuhul pöörduvad ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

#### Valatsikloviiri suurte annuste kasutamine maksakahjustuse ja maksasiirdamise korral

Valatsikloviiri suurte annuste (4000 mg ja rohkem ööpäevas) kasutamise kohta maksahaigusega patsientidel andmeid ei ole. Siirdatud maksaga patsientidel ei ole eriuuringuid valatsikloviiriga läbi viidud, seega on üle 4000 mg ööpäevaste annuste kasutamisel nendele patsientidele vajalik ettevaatus.

#### Kasutamine vöötohatise raviks

Kliinilist vastust tuleb hoolikalt jälgida, eriti immuunpuudulikkusega patsientidel. Kui suukaudne ravi arvatakse olevat mittepiisav, tuleb kaaluda intravenoosse antiviraalse ravi kasutamist.

Komplitseerunud vöötohatisega, st juba siseorganite haaratusega, dissemineerunud vöötohatisega, motoorse neuropaatia, entsefaliidi ja tserebrovaskulaarsete komplikatsioonidega patsientidele tuleb antiviraalset ravi teostada intravenoosselt.

Veel enam, silma vöötohatisega immuunpuudulikkusega patsientidel või kellel on kõrge risk haiguse dissemineerumiseks ja siseorganite kaasatuseks, tuleb antiviraalset ravi teostada intravenoosselt.

#### Genitaalherpese ülekandumine

Patsiendid peaksid sümptomite olemasolul seksuaalvahekorra hoiduma, isegi kui antiviraalse raviga on juba alustatud. Supressiivse ravi ajal antiviraalsete ravimitega viiruse leviku sagedus märkimisväärselt väheneb. Kuid ülekandumise risk on siiski võimalik. Seetõttu peaks patsient lisaks valatsikloviir-ravile soovitatavalt rakendama turvaseksi meetmeid.

#### Kasutamine silma HSV infektsiooni raviks

Nendel patsientidel peab hoolikalt jälgima kliinilist ravivastust. Kui tundub, et suukaudne ravi ei ole piisav, tuleb kaaluda üleminekut intravenoossele antiviraalsele ravile.

### Kasutamine tsütomegaloviiruse infektsiooni ravis

Valatsikloviiri efektiivsuse uuringute andmed transplantaadiga patsientidelt (ligikaudu 200), kes on CMV haiguse kõrge riskiga, (nt doonor on CMV-positiivne/retsipient CMV-negatiivne või tümotsüütide vastase globuliini induktsioonravi kasutamine) näitavad, et valatsikloviiri tohib kasutada nendel patsientidel ainult siis, kui ohutuskaalutlustel ei ole valgantsikloviiri ega gantsikloviiri võimalik kasutada.

Valatsikloviiri suured annused, mida vajatakse CMV profülaktika korral, võivad tekitada sagedamini kõrvaltoimeid, sh KNS häireid, kui neid on täheldatud väiksemate annuste korral muude näidustuste puhul (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni muutuse osas ja annuseid vastavalt kohandada (vt lõik 4.2).

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puuduse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Seoses valatsükloviiriraviga on teatatud DRESSist, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente teavitada sümptomitest ja neid tuleb hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes. Kui ilmnevad DRESSile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb valatsükloviiri manustamine viivitamatult lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on valatsikloviiri kasutamisel välja kujunenud DRESS, ei tohi ravi valatsükloviiriga sellel patsiendil mitte kunagi uuesti alustada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ettevaatlik tuleb olla valatsikloviiri kombineerimisel nefrotoksiliste ravimitega, eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul ning tagada regulaarne neerufunktsiooni kontroll. See puudutab koosmanustamist järgmiste preparaatidega: aminoglükosiidid, orgaanilised plaatinaühendid, jodeeritud kontrastained, metotreksaat, pentamidiin, foskarnet, tsüklosporiin ja takroliimus.

Atsikloviir eritatakse uriiniga peamiselt muutumatul kujul aktiivse tubulaarsekretsiooni kaudu. Pärast 1000 mg valatsikloviiri manustamist vähendasid tsimetidiin ja probenetsiid atsikloviiri renaalset kliirensit ja suurendasid atsikloviiri AUC-d vastavalt 25% ja 45%, inhibeerides atsikloviiri aktiivset renaalset sekretsiooni. Tsimetidiin ja probenetsiid manustatuna koos valatsikloviiriga suurendasid atsikloviiri AUC-d ligikaudu 65% võrra. Teised ravimid (sh nt tenofoviir), mida manustatakse samaaegselt ja mis konkureerivad või inhibeerivad aktiivse tubulaarsekretsiooni osas, võivad sama mehhanismi kaudu suurendada atsikloviiri plasma kontsentratsiooni. Sarnaselt võib ka valatsikloviiri manustamine suurendada samaaegselt manustatud ravimite plasmakontsentratsiooni.

Patsientidel, kellel on valatsikloviiri suurte annuste manustamisest tulenevalt kõrge atsikloviiri ekspositsioon (nt võõrkehase või CMV profülaktikaks kasutatavad annused), on aktiivset renaalset tubulaarset sekretsiooni pärssivate ravimite samaaegsel manustamisel vajalik ettevaatus.

Atsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili, inaktiivse metaboliidi, mida kasutatakse transplantaadiga patsientidel immunosupressandina, koosmanustamisel suureneb nende ravimite AUC plasmas. Valatsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele ei täheldatud muutusi maksimaalses kontsentratsioonis või AUC väärtuses. Selle kombinatsiooni kasutamise kohta on piiratud kliinilised kogemused.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Piiratud andmed valatsikloviiri ja mõõdukas hulgas andmed atsikloviiri kasutamisest raseduse ajal on saadaval raseduseregistritest (kus on dokumenteeritud raseduse lõpptulemus naistel, kes said raseduse ajal valatsikloviiri või suukaudselt või intravenoosselt atsikloviiri (valatsikloviiri aktiivne metaboliit); andmed 111 ja 1246 raseduse lõpptulemuse kohta (vastavalt 29 ja 756 juhul sai naine ravimit raseduse

esimesel trimestril) ja turuletulekujärgne kogemus näitavad, et malformatsioone või loote/neonataalset toksilisust ei esine.

Loomuuringud ei ole näidanud valatsikloviiri reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Valatsikloviiri tohib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui võimalik ravist saadav kasu kaalub üles ilmnedavad riskid.

#### Imetamine

Atsikloviir, valatsikloviiri peamine metaboliit, eritub rinnapiima. Siiski ei ole valatsikloviiri terapeutilistes annustes manustades eeldada toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule, sest laps saab neonataalse herpes ravis intravenoosselt manustatud atsikloviiri terapeutilisest annusest alla 2% (vt lõik 5.2). Valatsikloviiri tuleb imetamise ajal kasutada ettevaatusega ja ainult kliinilise näidustuse olemasolul.

#### Fertiilsus

Valatsikloviir ei mõjutanud suukaudsel manustamisel rottide fertiilsust. Atsikloviiri suurte parenteraalsete annuste manustamisel on rottidel ja koertel täheldatud testikulaarset atroofiat ja aspermatogeneesi. Inimesel ei ole fertiilsusuuringuid valatsikloviiriga läbi viidud, kuid muutusi spermatoosidide arvus, liikuvuses või morfoloogias 20 patsiendil 6 kuud pärast ravi atsikloviiri annusega 400...1000 mg ei täheldatud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet hinnates tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja valatsikloviiri kõrvaltoimeid. Toimeaine farmakoloogiliste omaduste põhjal ei ole neid tegevusi kahjustavat toimet oodata.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed vähemalt ühe näidustuse korral valatsikloviiriga ravitavatel patsientidel olid peavalu ja iiveldus. Tõsisemad kõrvaltoimed nagu trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom, äge neerupuudulikkus ja neuroloogilised häired on detailselt välja toodud selle infolehe teistes lõikudes.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemide ja esinemissageduse järgi.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi sageduse kategorieid:

väga sage	$\geq 1/10$
sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
väga harv	$< 1/10\ 000$
teadmata	olemasolevate andmete põhjal ei saa hinnata

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud kliiniliste uuringute andmete põhjal, kui uuringutes leidis tõestust seos valatsikloviiriga.

Kõrvaltoimete esinemissageduste kategooriate määramiseks turuletulekujärgselt ilmnenud kõrvaltoimete puhul, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kasutati kõige konservatiivsemat hinnangut suurimale väärtusele („kolme reegel“). Turuletulekujärgselt ilmnenud ja kliinilistes uuringutes täheldatud valatsikloviiriga seostatud kõrvaltoimete esinemissageduste kategooriate määramisel lähtuti uuringutes määratud esinemissagedustest. Kliiniliste uuringute ohutusandmebaas põhineb 5855 isikul, kes said valatsikloviiri kliinilistes uuringutes erinevatel näidustustel (*herpes zosteri* ravi, genitaalherpese ravi/suppressioon ja huuleherpese ravi).

#### Kliiniliste uuringute andmed

### *Närvisüsteemi häired*

Väga sage: peavalu.

### *Seedetrakti häired*

Sage: iiveldus.

### Ravimi turuletulekujärgsed andmed

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia, leukopeenia.

Leukopeeniast on teatatud peamiselt immuunpuudulikkusega patsientidel.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: anafülaksia.

#### *Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired*

Sage: pearinglus.

Aeg-ajalt: segasus, hallutsinatsioonid, teadvuse hägunesimine, treemor, agiteeritus.

Harv: ataksia, düsartria, krambid, entsefalopaatia, kooma, psühhootilised sümptomid.

Neuroloogilised häired, mõnikord rasked, võivad olla seotud entsefalopaatiaga ja väljenduda segasuse, agiteerituse, krampide, hallutsinatsioonide ja koomana. Need nähud on tavaliselt pöörduvad ja ilmnevad üldiselt neerukahjustusega või muude eelsoodumust tekitavate faktoritega patsientidel (vt lõik 4.4). Organtransplantaadiga patsientidel, kellele manustati CMV profülaktikaks suurtes annustes Valaciclovir ELVIM't (8000 mg ööpäevas), esines sagedamini neuroloogilisi kõrvaltoimeid võrreldes väiksemate annustega, mida kasutatakse muude näidustuste korral.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: hingeldus.

#### *Seedetrakti häired*

Sage: oksendamine, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: ebamugavustunne kõhus.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus (nt bilirubiin, maksaensüümid).

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage: lööbed, sh fotosensibilisatsioon, pruuritus.

Aeg-ajalt: urtikaaria.

Harv: angioödem.

Teadmata: eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (vt lõik 4.4).

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: neeruvälu.

Harv: neerukahjustus, äge neerupuudulikkus (eriti eakatel või neerukahjustusega patsientidel, kes saavad soovitatust suuremaid annuseid).

Neeruvälu võib olla seotud neerupuudulikkusega.

Teatatud on ka atsikloviiri kristallide intratubulaarsest väljasadenemisest neerudes. Ravi ajal tuleb tagada adekvaatne vedeliku tarbimine (vt lõik 4.4).

### Täiendav informatsioon patsientide erirühmade kohta

Raske immuunpuudulikkusega (eriti kaugelarenenud HIV haigusega, kliinilistes uuringutes pikka aega suuri atsikloviiri annuseid (8000 mg ööpäevas) saavatel) täiskasvanud patsientidel on teatatud neerupuudulikkuse, mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia ja trombotsütopeenia tekkest

(mõnikord kombineeritud). Selliseid leide on täheldatud ka valatsikloviiriga mitteravitatud patsientidel, kuid kes on sarnases kliinilises seisundis või sarnaste kaasuvate haigustega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid ja nähud

Valatsikloviiri üleannuse saanud patsientidel on teatatud ägedast neerupuudulikkusest ja neuroloogiliste sümptomite tekkimisest, sh segasus, hallutsinatsioonid, agiteeritus, teadvuse hägunemine ja kooma. Esineda võib veel iiveldust ja oksendamist. Tahtmatu üleannustamise vältimiseks tuleb olla hoolikas. Paljud teatatud juhud on esinenud neerufunktsiooni häirega ja eakatel patsientidel, kes tänu annuse asjakohase langetamise puudumisele on saanud korduvalt üleannuseid.

#### Ravi

Patsiente tuleb toksilisuse ilmingute suhtes hoolikalt jälgida. Hemodialüüs tõstab märkimisväärselt atsikloviiri eemaldamist verest ja seda võib seetõttu pidada ravivõimaluseks sümptomaatilise üleannustamise korral.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid.  
ATC-kood: J05AB11

#### Toimemehhanism

Valatsikloviir, antiviraalne aine, on atsikloviiri L-valiini ester. Atsikloviir on puriini (guaniin) nukleosiidi analoog.

Imendumise järgselt lõhustub valatsikloviir inimese organismis tõenäoliselt spetsiifilise ensüümi valatsikloviir hüdrolaasi toimel kiiresti ja peaaegu täielikult atsikloviiriks ja valiiniks.

Atsikloviir on spetsiifiline herpesviiruste inhibiitor, mis omab *in vitro* aktiivsust *Herpes simplex*-viiruse (HSV) 1. ja 2. tüübi, *Varicella zoster*-viiruse (VZV), tsütomegaloviiruse (CMV), Epstein-Barri viiruse (EBV) ja inimese herpesviirus 6 (HHV-6) vastu. Atsikloviir inhibeerib herpesviiruse DNA sünteesi kohe, kui see on fosforüleeritud aktiivseks trifosfaatvormiks.

Fosforüleerimise esimene etapp nõuab viirus-spetsiifilise ensüümi toimet. HSV, VZV ja EBV korral on selleks ensüümiks viiruse tümidiinkinaas (TK) mis esineb ainult viirusega nakatunud rakkudes. CMV korral säilitatakse vähemalt osaliselt selektiivsus fosforüleerimisega, mis toimub fosfotransferaas-geeniproducti UL97 abil. Atsikloviiri aktiveerimise nõue viirus-spetsiifilise ensüümi poolt selgitab suuresti selle selektiivsust.

Fosforüleerimise protsessi (konversioon monofosfaadist trifosfaadiks) lõpetavad rakulised kinaasid. Atsikloviirtrifosfaat inhibeerib konkureerivalt viiruse DNA polümeraasi ja seondumine selle nukleosiidi analoogiga toob kaasa vältimatu ahela lõpetamise, seiskab viiruse DNA sünteesi ja sellega blokeerib viiruse replikatsiooni.

#### Farmakodünaamilised toimed

Resistentsus atsikloviirile on tavaliselt seotud tümidiinkinaas-puuduliku fenotüübiga, mis viib viiruseni, mis on loomulikus peremeesorganismis ebasoodsas olukorras. Kirjeldatud on vähenenud



tundlikkust atsikloviirile, mida põhjustavad väikesed muutused kas viiruse tümidiinkinaasis või DNA polümeraasis. Nende vormide nakatamisvõimelisus sarnaneb muteerumata *wild*-tüüpi viirustega. Atsikloviiriga ravi või profülaktikat saanud patsientide HSV ja VZV kliiniliste isolaatide jälgimine on näidanud, et atsikloviirile vähenenud tundlikkusega viirus on ülimalt haruldane immunokompetentsetel patsientidel ja seda leitakse harva tõsiselt kahjustunud immuunsusega isikutel, nt organi või luuüdi transplantatsiooniga patsiendid, pahaloomuliste kasvujate korral keemiaravi saavad patsiendid ja patsiendid inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

## **Kliinilised uuringud**

### Varicella zoster-viiruse infektsioon

Valaciclovir ELVIM kiirendab valu leevendumist: ta vähendab vöötohatisega seotud valu kestust, sh äge ja üle 50-aastastel patsientidel ka post-herpeetiline neuralgia ning valu kannatavate patsientide arvu. Valaciclovir ELVIM vähendab silma vöötohatise korral silma komplikatsioonide riski.

Immuunpuudulikkusega patsientidel peetakse vöötohatise korral tavaliseks intravenooset ravi; siiski piiratud kliinilised andmed näitavad valatsikloviiri kliinilist kasu VZV infektsiooni (vöötohatis) ravis teatud immuunpuudulikkusega patsientidel, sh need patsiendid, kellel on mitteõõnsa organi kasvaja, HIV, autoimmuunhaigused, lümfoom, leukeemia ja tüviraku transplantaadid.

### Herpes simplex-viiruse infektsioon

Valatsikloviiri tuleb silma HSV infektsioonide korral manustada vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

HIV/HSV nakkusega patsientidel, CD4 arvuga mediaanväärtuses  $> 100$  rakku/mm<sup>3</sup> on läbi viidud valatsikloviiriga uuringud genitaalherpese raviks ja pärssimiseks. Sümptomaatiliste puhangute pärssimisel oli valatsikloviir annuses 500 mg kaks korda päevas parema toimega kui 1000 mg üks kord päevas. Valatsikloviir annuses 1000 mg kaks korda päevas taastekkelise haiguse ravis oli võrreldav suukaudu manustatava atsikloviiriga annuses 200 mg viis korda päevas herpese episoodide kestusele. Valatsikloviiri ei ole uuritud raske immuunpuudulikkusega patsientidel.

Dokumenteeritud on valatsikloviiri efektiivsus ka muude HSV nahainfektsioonide ravis. Valatsikloviir on näidanud efektiivsust *herpes labialis* 'e (külmavillid), kemo- või radioteraapiast tingitud mukosiidi, HSV reaktiveerumise pärast dermaabrasiooni ja *herpes gladiatorum*'i ravis. Tuginedes atsikloviiri ajaloolisele kasutuskogemusele on ka valatsikloviir atsikloviiriga sama efektiivne multiformse erüteemi, herpeetilise ekseemi ja küünevalli herpeetilise abstsessi ravis.

On tõestatud, et valatsikloviir vähendab immuunkompetentsetel patsientidel genitaalherpese ülekandumise riski, kui seda võtta supressiivse ravina ja kombineerida turvaseksi meetmetega. Topeltpime platseboga kontrollitud uuring viidi läbi 1484 heteroseksuaalse, immuunkompetentse täiskasvanud paariga, kellest ühel oli HSV-2 infektsioon. Tulemused näitasid, et ülekandumise risk valatsikloviiri kasutamisel võrreldes platseboga langes märgatavalt: 75 % (sümptomaatiline HSV-2 omandamine), 50 % (HSV-2 serokonversioon) ja 48 % (üldine HSV-2 omandamine). Isikute hulgas, kes osalesid viiruse leviku alauuringus, vähendas valatsikloviir märkimisväärselt viiruse levikut 73 % võrra võrreldes platseboga (vt lõik 4.4 täiendav informatsioon ülekandumise vähendamiseks).

### Tsütomegaloviiruse infektsioon (vt lõik 4.4)

CMV profülaktika valatsikloviiriga isikutel, kellele on siiratud siseorgan (neer, süda), vähendas ägeda äratõukereaktsiooni, oportunistlike infektsioonide ja teiste herpesviirusinfektsioonide (HSV, VZV) tekkevõimalust. Otseseid võrdlevaid uuringuid valgantsikloviiriga ei ole, et määrata siiratud organiga patsientidele optimaalne annus.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Valatsikloviir on atsikloviiri eelravim. Valatsikloviirist tekkiva atsikloviiri biosaadavus on ligikaudu 3,3...5,5 korda suurem kui seda on ajalooliselt täheldatud pärast suukaudse atsikloviiri manustamist.

Pärast suukaudset manustamist imendub valatsikloviir hästi ja muundatakse kiiresti ning peaaegu täielikult atsikloviiriks ja valiiniks. Tõenäoliselt vahendab seda konversiooni inimese maksast isoleeritud ensüüm, mida nimetatakse valatsikloviirhüdrolaasiks.

1000 mg-st valatsikloviirist tekkiva atsikloviiri biosaadavus on 54% ja toit seda ei vähenda. Valatsikloviiri farmakokineetika ei ole annusega proportsionaalne. Imendumise kiirus ja ulatus väheneb annuse suurenedes, mille tulemusel tekib vähem proportsionaalne  $C_{max}$  tõus kogu terapeutilise annusevahemiku piires ja väheneb üle 500 mg annuste biosaadavus. Atsikloviiri eeldatavad farmakokineetilised parameetrid pärast valatsikloviiri ühekordse 250...2000 mg annuse manustamist tervetele, normaalse neerufunktsiooniga isikutele, on näidatud allpool:

Atsikloviiri farmakokineetilised parameetrid		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
$C_{max}$	mikrogrammi/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{max}$	tunnid (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.mikrogrammi/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{max}$  = maksimaalne kontsentratsioon;  $T_{max}$  = aeg maksimaalse kontsentratsiooni tekkimiseni; AUC = kontsentratsiooni aja kõvera alune pindala.  $C_{max}$  ja AUC väärtused on toodud keskmisena ± standardhälve.  $T_{max}$  väärtused on toodud mediaani ja vahemikuna.

Muutumatu valatsikloviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon moodustab mediaanväärtusega 30...100 min pärast manustamist ainult ligikaudu 4% atsikloviiri maksimaalsest kontsentratsioonist ning 3 tunni möödudes on see langenud minimaalse mõõdetava koguse piirini või alla selle.

Valatsikloviiri ja atsikloviiri farmakokineetika on ühekordse ja korduva annustamise puhul sarnane. *Herpes zoster*, *herpes simplex* ja HIV infektsioonid ei mõjuta oluliselt valatsikloviiri ja atsikloviiri farmakokineetikat pärast valatsikloviiri suukaudset manustamist võrreldes tervete isikutega. Elundi transplantaadiga patsientidel, keda raviti 2000 mg valatsikloviiriga 4 korda ööpäevas on atsikloviiri maksimaalsed plasmakontsentratsioonid sarnased või suuremad kui need, mida leiti tervetel vabatahtlikel, kes said sama annust. Eeldatavad ööpäevased AUC väärtused on nähtavalt kõrgemad.

#### Jaotumine

Valatsikloviiri seonduvus plasmavalkudega on väga madal (15%). Tungimine tserebrospinaalvedelikku (CSF), määratuna CSF/plasma AUC suhtena, on neerufunktsioonist sõltumatu ning oli ligikaudu 25% atsikloviiri ja metaboliit 8-OH-ACV jaoks ning ligikaudu 2,5% metaboliit CMMG jaoks.

#### Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist muudetakse valatsikloviir esmase maksa ja/või soolepassaži abil atsikloviiriks ja L-valiiniks. Atsikloviir muudetakse alkoholi ja alkoholdehüdrogenaasi poolt vähesel määral metaboliit 9(karboksümetoksü)metüülguaniiniks (CMMG) ja aldehüdoksüdaasi poolt metaboliit 8-hüdrosü-atsikloviiriks (8-OH-ACV). Ligikaudu 88% kogu kombineeritud plasma ekspositsioonist omistatakse atsikloviirile, 11% CMMG-le ja 1% 8-OH-ACV-le. Ei valatsikloviir ega atsikloviir metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümisüsteemi vahendusel.

#### Eritumine

Valatsikloviir eritub uriiniga peamiselt atsikloviirina (enam kui 80% annusest) ja atsikloviiri metaboliidi CMMG-na (ligikaudu 14% annusest). Metaboliit 8-OH-ACV on uriinis määratav vaid väikestes kogustes (< 2% annusest). Alla 1% manustatud valtsikloviiri annusest on uriinis tuvastatav muutumatu ravimina. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on atsikloviiri plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast valatsikloviiri nii ühekordset kui korduvat manustamist ligikaudu 3 tundi.

#### **Patsientide erirühmad**

##### Neerufunktsiooni häire

Atsikloviiri eritumine korreleerub neerufunktsiooniga ja atsikloviiri ekspositsioon suureneb neerufunktsiooni languse süvenedes. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on atsikloviiri

keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast valatsikloviiri manustamist ligikaudu 14 tundi, võrreldes ligikaudu 3 tunniga normaalse neerufunktsiooni korral (vt lõik 4.2).

Atsikloviiri ja tema metaboliitide CMMG ja 8-OH-ACV ekspositsiooni plasmas ja tserebrospinaalvedelikus hinnati tasakaalukontsentratsiooni tingimustes pärast 2000 mg valatsikloviiri korduvat manustamist iga 6 tunni järel 6-le normaalse neerufunktsiooniga isikule (keskmine kreatiniini kliirens 111 ml/min, vahemik 91...144 ml/min) ja pärast 1500 mg valatsikloviiri korduvat manustamist iga 12 tunni järel 3-le neerufunktsiooni raske häirega isikule (keskmine kreatiniini kliirens 26 ml/min, vahemik 17...31 ml/min). Nii plasmas kui tserebrospinaalvedelikus olid raske neerufunktsiooni häire korral atsikloviiri, CMMG ja 8-OH kontsentratsioonid keskmiselt vastavalt 2, 4 ja 5...6 korda kõrgemad võrreldes normaalse neerufunktsiooniga.

#### Maksafunktsiooni häire

Farmakokineetilised andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire langetab valatsikloviiri konversiooni kiirust atsikloviiriks, kuid mitte konversiooni määra. Atsikloviiri poolväärtusaega see ei mõjuta.

#### Rasedad

Farmakokineetilised uuringud valatsikloviiri ja atsikloviiriga raseduse hilises staadiumis näitavad, et rasedus ei mõjuta valatsikloviiri farmakokineetikat.

#### Eritumine rinnapiima

Pärast 500 mg valatsikloviiri suukaudset manustamist atsikloviiri maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) rinnapiimas kõikus vahemikus 0,5...2,3 korda sellest atsikloviiri kontsentratsioonist, mis tekib ema seerumis. Atsikloviiri kontsentratsiooni mediaanväärtus rinnapiimas oli 2,24 mikrogrammi/ml (9,95 mikromooli/l). Ema poolt võetava valatsikloviiri annuse korral 500 mg 2 korda päevas, võiks imetataval imikul olla ekspositsioon vastav päevasele atsikloviiri annusele ligikaudu 0,61 mg/kg/päevas. Atsikloviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg rinnapiimast on sarnane poolväärtusajale vereseerumis. Muutumatul kujul valatsikloviir ei olnud määratav ema seerumis, rinnapiimas ega imiku uriinis.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Valatsikloviir ei mõjuta suukaudsel manustamisel isaste ega emaste rottide fertiilsust.

Valatsikloviir ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne. Valatsikloviir metaboliseerub peaaegu täielikult atsikloviiriks. Atsikloviiri nahaaluse manustamisega läbi viidud rahvusvaheliselt aktsepteeritud katsetes rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet ei ilmnunud.

Täiendavates uuringutes rottidega täheldati loote anomaaliaid ja emaslooma toksilisust selliste nahaaluste annuste manustamisel, mis tekitasid atsikloviiri plasmakontsentratsiooni 100 mikrogrammi/ml (>10 korda kõrgem kui valatsikloviiri 2000 mg ühekordne annus normaalse neerufunktsiooniga inimesel).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Naatriumtärklisglükolaat

Hüdroksüpropüültselluloos

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti kate  
Hüpromelloos  
Laktoos monohüdraat  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 4000

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC/alumiinium blisterpakend:

Pakendi suurus:

10, 40, 42, 90 või 112 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

SIA ELVIM  
Kurzemes pr.3G  
Rīga, LV-1067  
Läti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

632009

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2020