

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi koguses, mis vastab 500 mg valatsikloviirile.
INN. *Valaciclovirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, kaksikkumer, piklik tablett, valge kuni valkja sisuga, ühel pool markeering "GX CF1"

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 immunokompetentsetel täiskasvanutel ja noorukitel ning immunosupressiivsetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

HSV infektsiooniga patsientidel, kelle immuunsüsteem on pärsitud muul põhjusel kui HIVinfektsioonist, ei ole 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 oftalmiline vöötohatise

Patsientidele tuleb soovitada alustada raviga pärast *herpes zoster*-viiruse diagnoosimist niipea kui võimalik. Puuduvad andmed selle kohta kui raviga alustati hiljem kui 72 tundi pärast võõrkehase 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 Valtrex[®]it 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. Valtrex 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 viiruse 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)

Valtrex[®]i 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

Valtrex'i 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)

Valtrex'i 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 erigrupid

Lapsed

Valtrex'i 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 Valtrex'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele. Tuleb säilitada adekvaatne hüdreeritus. Valtrex'i annust tuleb neerufunktsiooni häirega patsientidel vähendada vastavalt allpool olevale tabelile 1.

Vahelduvat hemodialüüsi saavatele patsientidele manustatakse Valtrex'it pärast dialüüsi lõppu. Sageli tuleb jälgida kreatiniini kliirensit, eriti ajal mil neerufunktsioon kiiresti muutub, nt vahetult pärast neeru siirdamist või äratõukereaktsiooni. Valtrex'i 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 kaugelarenenud maksatsirroosiga (maksasünteesifunktsioonihäire ja ilmingud portaali-süsteemi šunteerumisest) patsientidel ei viita ka 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

Ravinäidustus	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Valatsikloviiri annus ^a
<i>Varicella-zoster-viiruse (VZV) infektsioonid</i>		
<i>Herpes zoster (vöötohatis) ravi</i>	≥ 50	1000 mg 3 korda päevas
- immunokompetentsed ja immunosupressiivsed täiskasvanud	30 kuni 49	1000 mg 2 korda päevas
	10 kuni 29	1000 mg 1 kord päevas
	10	500 mg 1 kord päevas
<i>Herpes Simplex-viiruse (HSV) infektsioonid</i>		
<i>HSV infektsioonide ravi</i>		
- immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid	≥ 30	500 mg 2 korda päevas
	< 30	500 mg 1 kord päevas
- immunosupressiivsed täiskasvanud	≥ 30	1000 mg 2 korda päevas
	< 30	1000 mg 1 kord päevas
<i>Herpes labialis'e (kül mavillid) ravi</i>	≥ 50	2000mg 2 korda ühel päeval
<i>immunokompetentsedel täiskasvanutel ja noorukitel</i>	30 kuni 49	1000 mg 2 korda ühel päeval
<i>(alternatiivina 1-päevane raviskeem)</i>	10 kuni 29	500 mg 2 korda ühel päeval
	<10	500 mg üksikannusena
<i>HSV viiruse supressioon</i>		
- immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid	≥ 30	500 mg 1 kord päevas ^b
	< 30	250 mg 1 kord päevas

- immunosupressiivsed täiskasvanud	≥ 30 < 30	500 mg 2 korda päevas 500 mg 1 kord päevas
Tsütomegaloviirus (CMV) infektsioon		
<i>CMV profülaktika suurte siseorgantransplantaadi 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

^a vahelduvat hemodialüüsi saavatele patsientidele antakse annus dialüüsi päeval pärast dialüüsi.

^b 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 abiainetes 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 elimineerub 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, järelikult 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, oftalmilise vöötohatisega immuunpuudulikkusega patsientidel või kellel on kõrge risk haiguse dissemineerumiseks ja siseorganite kaasatuseks, tuleb antiviraalset ravi teostada intravenoosselt.

Genitaalherpese ülekandumine

Patsiendid peaksid sümptomite olemasolul vahekorra 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 raviks

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

Valatsikloviiri suured annused, mida vajatakse CMV profülaktika korral, võivad tekitada rohkem 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).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlik tuleb olla valatsikloviiri kombineerimisel nefrotoksiliste ravimitega, eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientide korral, ning tagada regulaarne neerufunktsiooni kontroll.

See puudutab koosmanustamist järgmiste preparaatidega: aminoglükosiidid, orgaanilised plaatina ühendid, iodeeritud kontrastained, metotreksaat, pentamidiin, foskarnet, tsüklosporiin ja takroliimus.

Atsikloviir elimineeritakse 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 tenofovir), mida manustatakse samaaegselt ja mis konkureerivad või inhibeerivad sama 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 võõtohatise 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 immunosuppressandina, 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 raseduse registritest (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 herpese 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 spermatoosoidide 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 Valtrex'i kõrvaltoimeid. Toimeaine farmakoloogiliste omaduste põhjal ei ole neid tegevusi kahjustavat toimet oodata.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemide ja esinemissageduse järgi.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmist kategoriseerimist:

Väga sage:	≥ 1/10
Sage:	≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt:	≥ 1/1000 kuni < 1/100
Harv:	≥ 1/10000 kuni < 1/1000
Väga harv:	< 1/10000

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

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

Kliiniliste uuringute andmed

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Seedetrakti häired

Sage: Iiveldus

Turuletulekujärgsed andmed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Leukopeenia, trombotsütopeen

Leukopeeniast on teatatud peamiselt immuunpuudulikkusega patsientidel.

Immuunsüsteemi häired

Harv: Anafülaksia

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired

Sage: Pearinglus

Aeg-ajalt: Segasus, hallutsinatsioonid, teadvuse hägunemine, treemor, agiteeritus

Harv: Ataksia, düsartria, krambid, entsefalopaatia, kooma, psühhootilised sümptomid, deliirium

Neuroloogilised häired, mõnikord rasked, võivad olla seotud entsefalopaatia 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). Organtransplantaatide retsipientidel, kellele manustati CMV profülaktikaks suurtes annustes Valtrex'i (8000 mg päevas), esines sagedamini neuroloogilisi kõrvaltoimeid võrreldes väiksemate annustega, mida kasutatakse muude näidustuste korral.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Düspnoe

Seedetrakti häired

Sage: Oksendamine, kõhulahtisus

Aeg-ajalt: Ebamugavustunne kõhus

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni aktiivsuse mööduv suurenemine (nt bilirubiin, maksaensüümid)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Lööbed, sh fotosensibilisatsioon, pruuritus

Aeg-ajalt: Urtikaaria

Harv: Angioödeem

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Neeru valu, hematuuria (tihti seotud teiste neerukahjustustega)

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

Neeru valu võib olla seotud neerupuudulikkusega.

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

Täiendav informatsioon patsientide erigruppide 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 trombotsütoopenia tekkest (mõnikord ka kombineeritult). Selliseid leide on täheldatud ka valatsikloviiriga mitteravitud patsientidel, kuid kes on sarnases kliinilises seisundis või sarnaste kaasuvate haigustega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Valatsikloviiriga 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 on annuse kohaldamatuse tõttu saanud korduvalt üleannuse.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks.

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

Toimemehhanism

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

Valatsikloviir lõhustub inimese organismis tõenäoliselt spetsiifilise ensüümi valatsikloviir hüdraasi 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 mis esineb ainult viirusega nakatunud rakkudes. CMV korral säilitatakse vähemalt osaliselt selektiivsus fosforüleerimisega, mis toimub fosfotransferaasgeeniproducti UL97 abil. Atsikloviiri aktiveerimise nõue viirus-spetsiifilise ensüümi poolt selgitab suuresti selle selektiivsust.

Fosforüleerimise protsessi (konversioon monofosfaadist trifosfaadiks) lõpetavad rakulised kinaasid. Atsikloviir trifosfaat inhibeerib konkureerivalt viiruse DNA polümeraasi ja seondumine selle nukleosiidi analoogiga toob kaasa obliqaatse 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-type* viirustega.

Atsikloviiri ravi või profülaktikat saanud patsientide HSV ja VZV kliiniliste isolaatide jälgimine on näidanud, et atsikloviirile vähenenud tundlikkusega viirus on ülimalt haruldane immunokompetensetel patsientidel ja seda leitakse harva tõsiselt kahjustunud immuunsusega isikutel, nt organi või luuüdi transplantatsiooni patsiendid, pahaloomuliste kasvujate korral keemiaravi saavad patsiendid ja patsiendid inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

Kliinilised uuringud

Varicella Zoster-viiruse infektsioon

Valtrex kiirendab valu leevendumist: ta vähendab vöötohatisega seotud valu kestvust, sh ägedat ja, üle 50-aastastel patsientidel ka post-herpeetilist neuralgiat ja valu kannatavate patsientide arvu. Valtrex vähendab oftalmilise vöötohatise korral silma komplikatsioonide riski.

Immuunpuudulikkusega patsientidel peetakse vöötohatise korral tavaliseks intravenoosset ravi; siiski piiratud kliinilised andmed näitavad valatsikloviiri kliinilist kasu VZV infektsiooni (vöötohatise) ravis teatud immuunpuudulikkusega, sh suurte siseelundite kasvajate, HIV, autoimmuunhaigustega, lümfoomi, leukeemia ja tüviraku transplantaadiga patsientidel.

Herpes simplex-viiruse infektsioon

Valatsikloviiri tuleb silma HSV infektsioonide korral manustada vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

HIV/HSV nakkusega patsientidel, keskmise CD4 arvuga > 100 rakku/mm³ on läbi viidud valatsikloviiri 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 toimes herpese episoodide kestvusele. 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 % (sümpomaatiline 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 siirdatud siseorgan (neer, süda), vähendas ägeda äratõukereaktsiooni, oportunistlike infektsioonide ja teiste herpesviirusinfektsioonide (HSV, VZV) tekkevõimalust. Otseseid võrdlevaid uuringuid valgantsikloviiriga ei ole, et määrata siirdatud 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 ja peaaegu täielikult atsikloviiriks ja valiiniks. Seda muundumist vahendab tõenäoliselt inimese maksast isoleeritud ensüüm, mida nimetatakse valatsikloviir hüdrolaasiks. 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 maksimaalsed plasmakontsentratsioonid moodustavad ainult ligikaudu 4% atsikloviiri sisaldusest, mis tekivad keskmiselt 30...100 minuti jooksul pärast annustamist 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 ja 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(karboksümetoksu)metüülguaniiniks (CMMG) ja aldehüüdoksüdaasi poolt metaboliit 8-hüdroksi-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 elimineerub 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 valatsikloviiri 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 erigrupid

Neerufunktsiooni häire

Atsikloviiri eliminatsioon 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 kreatiini kliirens 111 ml/min, vahemik 91...144 ml/min) ja pärast 1500 mg valatsikloviiri korduvat manustamist iga 12 tunni järel 3-le raske neerufunktsiooni häirega isikule (keskmine kreatiini 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 poolväärtusega see ei mõjuta.

Rasedad naised

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

Eritumine rinnapiima

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

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 või küülikutel teratogeenne. Valatsikloviir metaboliseerub peaaegu täielikult atsikloviiriks. Atsikloviiri nahaaluse manustamisega läbi viidud uuringud rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet ei tekitanud. 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:

mikrokristalliline tselluloos,
krospovidoon,
povidoon,
magneesiumstearaat,
kolloidne veevaba räni.

Tableti kate:

hüpromelloos,
titaandioksiid,
makrogool 400,
polüsorbaat 80,
karnaubavaha.

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

Polüvinüülkloriid/alumiinium fooliumist blisterpakendid.

Pakendis 10, 24, 30, 42, 90 või 112 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Endla 69/Keemia 4
10615 Tallinn
Eesti

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

872515

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

08.06.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2015