

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austria	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Bulgaaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Küpros	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex 500 mg	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Taani	Zelitrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Taani	Zelitrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Taani	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Taani	Zelitrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Eesti	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Soome	Valavir	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Soome	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prantsusmaa	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prantsusmaa	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Prantsusmaa	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prantsusmaa	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Prantsusmaa	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksamaa	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksamaa	Valtrex S	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Saksamaa	Valtrex S 250 mg	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreeka	Valtrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreeka	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Kreeka	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Iirimaa	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Iirimaa	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Iirimaa	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Iirimaa	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itaalia	Zelitrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itaalia	Talavir	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itaalia	Zelitrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itaalia	Talavir	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itaalia	Zelitrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itaalia	Talavir	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Läti	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Läti	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Leedu	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holland	Zelitrex 500 mg	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holland	Zelitrex 250 mg	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Norra	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norra	Valtrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Norra	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norra	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Norra	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norra	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rumeenia	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Slovakkia Vabariik	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovakkia Vabariik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Sloveenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štraton 90 1001 Ljubljana Sloveenia	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valtrex	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Virval	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valaciclovir Allen	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valherpes	1000mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Virval	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valaciclovir Allen	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hispaania	Valherpes	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Rootsi	Valtrex	1 g	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Rootsi	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Rootsi	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ühendkuning- riik	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, United Kingdom Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ühendkuningriik	Valtrex	500mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>(Ravimi väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühendkuning- riik	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, United Kingdom Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ühendkuningriik	Valtrex	250mg	õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE, PAKENDI MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

RAVIMI VALTREX JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Valtrex on suukaudne tablett, mis sisaldab toimeainena valatsikloviiri, herpesvastase ravimi atsikloviiri esterdatud eelravimit.

Atsikloviir on terve rea herpesviiruste, näiteks inimpatogeensete viiruse *herpes simplex* (lihtohatise, HSV), viiruse *varicella zoster* (vöötohatise, VZV) ja tsütomegaloviiruse tugevatoimeline ning selektiivne inhibiitor. Atsikloviir inhibeerib herpesviiruse DNA polümeraasi. Valatsikloviir muudetakse sooletraktis ja maksas esmase passaaži metabolismi käigus kiiresti ning peaaegu täielikult atsikloviiriks ja *L*-valiiniks. Valatsikloviiri manustamisel saavutatakse suur biosaadavus atsikloviirina väiksema annustamiskordade juures.

Valtrex (ja sarnased nimetused) lisati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel. Et liikmesriikides on eespool nimetatud ravimitele (ja sarnastele nimetustele) müügilubade andmise kohta vastu võetud erinevaid otsuseid, tegi Euroopa Komisjon muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohaselt, ametliku esildise, et lahendada lahknevusi eri riikides registreeritud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja seega ühtlustada neid kogu Euroopa Liidus. 2008. aasta novembris võttis inimravimite komitee vastu küsimuste loetelu ning veel kolm lahendamata küsimuste loetelu.

Ravimifirma GlaxoSmithKline nõustus Euroopa Ravimiameti ettepanekuga ühtlustada antud artikli 30 kohase esildismenetluse käigus ka keemia, tootmise ja kontrolli (CMC) kvaliteediandmed (moodul 3). Lahknevused eri liikmesriikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes hõlmasid eelkõige selle lõike 4.1, 4.2, 4.3 ja 4.6.

Lõik 4.1 Näidustused

Järgmiste näidustuste sõnastuse arutamisel võttis inimravimite komitee arvesse müügiloo hoidja ettepanekuid, praegu kehtivaid ravimi omaduste kokkuvõtteid ja teaduslikke andmeid:

1. viiruse *varicella zoster* infektsioonid (vöötohatise),
2. viiruse *herpes simplex* infektsioonid,
3. tsütomegaloviiruse infektsioonid

1. näidustus. Viiruse *varicella zoster* infektsioonid: vöötohatise

Kiideti heaks järgmine näidustus:

„*Valtrex on näidustatud vöötohatise ja silmanärvi (n. ophthalmicus) vöötohatise raviks immuunpuudulikkusest täiskasvanutel.*

Valtrex on näidustatud vöötohatise raviks kerge või mõõduka immunosupressiooniga täiskasvanutel.“

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja ettepanekuga kustutada näidustuste alalõigust lause „*Valtrex kiirendab valu kadumist...ja postherpeetiline neuralgia*” ning antud teave lisati ravimi omaduste kokkuvõtte lõigule 5.1.

Silmaga seotud tüsistuste profülaktika kohta, mis oli heaks kiidetud mõnede liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes, märkis inimravimite komitee, et tegemist on VZV-infektsiooni ravist tuleneva teisese kasuga, mistõttu see näidustuse osa on juba kaetud lõigus 5.1 toodud lausega.

2. näidustus. Viiruse *herpes simplex* infektsioonid

Viiruse *herpes simplex* infektsiooni osas olid eri liikmesriikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes lahknevused infektsiooni kohta ning ravi, supressiooni ja profülaktika soovitude osas.

HSV ravi

Valatsikloviiri ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks HSV ravis oli müügiloo hoidja hinnanud ravimit kuut kliinilist uuringut hõlmanud ravimi kliinilise arenduse programmis, mis oli eelkõige keskendunud genitaalherpese (HSV-2) infektsioonile.

Nimetatud uuringud näitasid, et valatsikloviir oli infektsiooni juhu kestuse, viiruse leviku aja ja nahakahjustuste paranemise aja lühendamisel efektiivsem kui platseebo ja/või sama efektiivne kui atsikloviir.

HSV supressioon infektsiooni taaspuhkemiste vähendamiseks (genitaalherpese korduvad juhud)

Müügiloa hoidja esitas efektiivsuse tõestuseks genitaalherpese korduvate episoodide supressioonil kahe uuringu (123-026 ja 123-037) tulemused. Valatsikloviir oli esimese korduva genitaalherpese juhu edasilükkamisel oluliselt efektiivsem kui platseebo (Patel, 1997; Reitano, 1998). Ka hiljutine metaanalüüs (Lebrun-Vignes, 2007) andis täiendavaid andmeid selle näidustuse kinnituseks.

Genitaalherpese supressioon viiruse ülekandumise riski vähendamiseks

Müügiloa hoidja esitas uuringu HS2AB3009 andmed, et tõendada valatsikloviiri (annuses 500 mg üks kord ööpäevas) efektiivsust supressioonis.

Inimravimite komitee järeldas, et genitaalherpese ülekandumise profülaktika näidustust ei saa pidada valatsikloviiri eraldi näidustuseks, vaid see on pigem seotud genitaalherpese esimese ja korduvate episoodide raviga. Antud teave on ära toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4.

HSV-ga seotud silmainfektsioonide ravi ja supressioon

Müügiloa hoidja esitas mitme uuringu tulemused, milles oli hinnatud suukaudse atsikloviiri efektiivsust HSV keratiidi ravis pärast penetratiivset keratoplastikat (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Antud näidustusel heaks kiidetud valatsikloviiri annused põhinesid atsikloviiri süsteemse ekspositsiooni võrdlevatel hinnangutel (Weller, 2000). Welleri uuringu tulemused näitasid, et valatsikloviiri efektiivsus herpesest tingitud keratiidi pikaajases profülaktikas pärast kirurgilist ravi on sarnane atsikloviiri efektiivsusega.

Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad uuringud on olnud väikesemahulised ja teadmata kvaliteediga. Lisaks sellele ei ole piisaval määral hinnatud atsikloviiri võimalikku suurema intraokulaarse kontsentratsiooni ohutust nakatunud silmades pärast valatsikloviiri manustamist. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et silmahaigustest on valatsikloviir näidustatud üksnes *silmanärvi* (n. ophthalmicus) *vöötohatise* raviks.

Inimravimite komitee nõustus viitega silma HSV-infektsioonile lõigus 5.1: “*Valtrex vähendab silmaga seotud tüsistuste riski silmanärvi* (n. ophthalmicus) *vöötohatise korral*”.

Huuleohatise infektsioon (HSV-1)

Antud näidustuse toetuseks esitas müügiloa hoidja kahe randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu andmed (HS230027 ja HS0028) [Spruance, 2003], milles oli võrreldud valatsikloviiri (annuses 2000 mg kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul) efektiivsust ja ohutust platseeboga. Nimetatud kahe uuringu tulemuste põhjal soovitas rahvusvaheline herpes ravi foorum (International Herpes Management Forum, IHMF) [Gilbert, 2007] huuleohatise lühiajalist ravi valatsikloviiri suure annusega alternatiivina teistele ametlikult heakskiidetud raviviisidele.

Müügiloa hoidja esitas mitmed uuringud HS230027 ja HS230028 kirjeldavad olulised dokumendid ning andmete analüüsi tulemused, mis toetavad lühiajalist ravi suurte valatsikloviiri annustega immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel ja noorukitel. Nimetatud dokumentide hulka kuulus ka valatsikloviiri ohutust ja efektiivsust kesketes registreerimisuuringutes kirjeldav kliiniline ülevaade. Inimravimite komitee nõustus, et valatsikloviir annuses 2000 mg kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul on tõhus meetod täiskasvanute ja noorukite huuleohatise ravis.

Inimravimite komitee leidis, et *huuleohatise ravi* on juba kaetud näidustusega “*Naha ja limaskestade HSV-infektsioonide ravi ja supressioon*” ning otsustas, et see ei vaja eraldi väljatoomist ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1, samas kui valatsikloviiri lühiaegse ravi annus on ära toodud lõigus 4.2.

Inimravimite komitee otsustas kustutada mitmed spetsiifilised näidustuse sõnastused (näiteks huuleohatis, silma HSV-infektsioonid, ülekandumise vähendamine).

Mitmed näidustused ei olnud kõigis liikmesriikides heaks kiidetud, näiteks ravi *immuunpuudulikkusega* patsientidel.

Valatsikloviiri ohutust ja efektiivsust HSV-infektsiooni ravis immuunpuudulikkusega patsientidel oli küll hinnatud uuringus 123-008, aga olemasolevad andmed efektiivsuse ja valatsikloviiri optimaalse annuse kohta HSV-infektsiooni ravis immuunpuudulikkusega patsientidel on piiratud.

HSV-infektsiooni supressioon HIV-infektsiooniga patsientidel

Uuringud 123-007 ja HS230018 viidi läbi eesmärgiga hinnata valatsikloviiri ohutust ja efektiivsust korduvate anogenitaalpiirkonna HSV-infektsiooni episoodide supressioonil HIV-infektsiooniga patsientidel (Conant, 2002).

Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise *herpes simplex*'i viiruse infektsiooni ravi näidustuse sõnastuse:

“Valtrex on näidustatud:

- *naha ja limaskestade HSV-infektsioonide raviks ja supressiooniks, nagu:*
 - *genitaalherpese esimese episoodi ravi immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel ja noorukitel ning immuunpuudulikkusega täiskasvanutel;*
 - *genitaalherpese korduvate episoodide ravi immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel ja noorukitel ning immuunpuudulikkusega täiskasvanutel;*
 - *genitaalherpese korduvate juhtude supressioon immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel ja noorukitel ning immuunpuudulikkusega täiskasvanutel;*
- *korduvate silma HSV-infektsioonide ravi ja supressioon. “*

3. näidustus. Tsütomegaloviiruse infektsioonid

Tsütomegaloviiruse infektsioonide profülaktika näidustus ei olnud mõnedes liikmesriikides heaks kiidetud.

Tsütomegaloviirus on peamine viirustest tingitud sünnidefektide (nagu vaimne alaareng ja kurtus) põhjustaja ning võib immuunpuudulikkusega patsientidel (näiteks pärast luuüdi või parenhümatossete organite transplantatsiooni, HIV-infektsioonist tingitud immunosupressiooniga patsiendid) põhjustada raskeid ja fataalseid haigusi.

Müügiloa hoidja on läbi viinud kaks uuringut, milles valatsikloviiri ohutust ja efektiivsust tsütomegaloviiruse infektsiooni ning tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse profülaktikas parenhümatossete organite transplantatsiooniga patsientidel on võrreldud atsikloviiri või platseeboga. Esimene uuring oli keskne registreerimisuuring (uuring 123-012) neerutransplantatsiooniga patsientidel ja teine uuring (uuring 123-031) on väiksem uuring südame-transplantatsiooniga täiskasvanud patsientidel.

Uuringu 123-012 tulemused näitavad, et profülaktiline ravi suukaudse valatsükloviiriga vähendas neerutransplantatsiooniga patsientidel tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse esinemissagedust või lükkas selle teket edasi nii seropositiivsetel kui ka seronegatiivsetel retsipientidel. Uuringus 123-031 täheldati valatsükloviiri kasutamisel tsütomegaloviiruse antigeenide oluliselt hilisemat ilmumist verre (antigeneemia), ägeda äratõukereaktsiooni hilisemat teket ja vähem oportunistlike või teisi herpese infektsioone.

Valatsükloviiri kasutamise ohutuse tõenduseks esitas müügiloa hoidja kahe uuringu (uuring 123-016 ja uuring 123-039) tulemused. Intravenoosselt manustatud gantsikloviiri ja suukaudselt manustatud valatsikloviiri ohutusprofiilid profülaktilise ravi korral olid sarnased ega erinenud platseebost. Kõik uuringutes täheldatud kõrvalnähud olid varasemast teada ja uusi olulisi ohutussignaale ei ilmnenud. Seetõttu leidis müügiloa hoidja, et valatsikloviiri efektiivsus tsütomegaloviiruse infektsiooni ja sellest tingitud haiguse profülaktikas on tõestatud ning valatsikloviiril on positiivne mõju ka teistele tulemusnäitajatele, nagu transplantaadi äratõukereaktsiooni ja oportunistlike infektsioonide esinemissageduse vähendamine.

Inimravimite komitee märkis, et need andmed kinnitavad valatsikloviiri täiendavaid toimeid, aga seda ei saa pidada esmaseks ravinäidustuseks, mistõttu antud teave otsustati võtta lõiku 5.1.

Inimravimite komitee küsis müügiloa hoidjalt samuti andmeid selle kohta, kas valatsikloviiri kasulikkuse/riski vahekorda võib pidada sarnaseks kliinilises praktikas laialt kasutatava valgantsikloviiri kasulikkuse ja riskiga.

Et tõestada valatsikloviiri ohutust ja efektiivsust tsütomegaloviiruse infektsioonist põhjustatud haiguse profülaktikas transplantaadiga patsientidel, esitas müügiloa hoidja nelja randomiseeritud kontrollitud kliinilise uuringu tulemused: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Lowance'i uuring näitas, et profülaktiline ravi valatsikloviiriga on ohutu ja tõhus tsütomegaloviiruse infektsiooniga seotud haiguse profülaktikas pärast neerusiirdamist.

Egani uuringu tulemused näitasid, et ravi valatsikloviiri suurte annustega lükkas oluliselt edasi tsütomegaloviiruse antigeneemia teket ning et sellel oli atsikloviiri väikeste suukaudsete annustega võrreldes positiivne mõju ka tsütomegaloviiruse infektsiooni, infektsiooni sümptomite ja infektsiooniga seotud haiguse edasilükkamisel.

Ljungmani uuringus leiti, et valatsikloviir oli tsütomegaloviiruse infektsiooni esinemissageduse vähendamisel oluliselt efektiivsem kui suukaudne atsikloviir ($P < 0,0001$), kusjuures suukaudse valatsikloviiri ohutus oli sarnane atsikloviiri suurte suukaudsete annuste ohutusega.

Winstoni uuringu autorid järeldasid, et suukaudne valatsikloviir võib olla efektiivne alternatiiv intravenoossele gantsikloviirile tsütomegaloviiruse infektsiooniga seotud haiguse profülaktikas pärast luuüdi siirdamist.

Võttes arvesse ülaltoodud uuringute tulemusi, kiitis inimravimite komitee heaks valatsikloviiri kasutamise tsütomegaloviiruse infektsiooni profülaktikas. Samas piiras inimravimite komitee valatsikloviiri kasutamist profülaktiliseks raviks pärast siirdamist üksnes parenhümatossete organite siirdamisega.

Inimravimite komitee kinnitas järgmise näidustuse:

“Valtrex on näidustatud tsütomegaloviiruse infektsiooni ning sellega seotud haiguse profülaktikaks pärast parenhümatossete organite transplantatsiooni täiskasvanutel ja noorukitel.”

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lõigus 4.2 olid liikmesriikide vahel erinevused. Mõnedes liikmesriikides soovitati teatud olukordades kasutada suuremaid annuseid kui ülejäänud liikmesriikides.

Huuleohatis

Müügiloa hoidja oli mõnedes liikmesriikides saanud heakskiidu valatsikloviiri suuremate annuste kasutamiseks lühema aja vältel (2 g kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul) huuleohatise raviks (IHMF) [Gilbert, 2007].

Inimravimite komitee leidis, et huuleohatis ei pea küll olema eraldi näidustas, aga samas peab antud lõigus olema ära toodud valatsikloviiri annus huuleohatise raviks. Müügiloa hoidja esitatud uuringute tulemused näitasid, et kahepäevasel ravil valatsikloviiriga ei olnud ühepäevase raviga võrreldes eeliseid (Spruance, 2003). Samas kujutab ühepäevane ravi valatsikloviiri suurte annustega endast patsientide jaoks mugavat alternatiivi võrreldes paikse ravi ning pikemate atsikloviiri ja valatsikloviiri raviskeemidega.

Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise sõnastuse: *“Valatsikloviiri annus 2000 mg kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul on efektiivne raviviis huuleohatise (külmavillide) ravis täiskasvanutel ja noorukitel. Teine annus tuleb võtta umbes 12 tundi (mitte enne 6 tundi) pärast esimest annust.”*

Neerupuudulikkus

Mõnedes liikmesriikides oli ohutussignaalide alusel muudetud annustamissoovitusi vöötohatise korral neerupuudulikkusega patsientidel.

Inimravimite komitee soovitas neerupuudulikkuse korral annust vähendada, aga müügiloa hoidja leidis, et ravimi omaduste kokkuvõttes olevad hoiatused kasutamise kohta eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel, adekvaatse vedelikutarbimise tagamise ning soovitatavate annuste range järgimise vajaduse kohta neerupuudulikkusega patsientidel on asjakohasemad ja sobivamad. Müügiloa hoidja märkis veel, et valatsikloviiri kesksetes uuringutes HSV- ja VZV-infektsioonide ravis ning HSV korduvate episoodide supressioonis oli üheks patsientide uuringusse mittekaasamise

kriteeriumiks tõsine neerupuudulikkus. Nimetatud kriteerium oli eri uuringutes sõnastatud mõnevõrra erinevalt, aga reeglina jäeti uuringutest välja patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus ületas normi ülempiiri ($\text{Scr} > \text{ULN}$) [$\text{Scr} > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \mu\text{m}$)], või patsiendid, kelle kreatiniini kliirens oli alla 35 ml/min. Seetõttu puuduvad piisavad andmed efektiivsuse ja ohutuse analüüsimiseks antud patsientide alamgrupis.

Müügiloa hoidjal puuduvad andmed, mis näitaksid, et neerupuudulikkusega patsientidel oleks normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes tegemist muutunud PK/PD vahelise seosega, nii et nad vajaksid võrreldava raviefekti saamiseks suuremat atsikloviiri annust.

Seetõttu ei olnud võimalik võrrelda erinevate valatsikloviiri annuste efektiivsust sarnase neerufunktsiooniga isikutel.

Inimravimite komitee otsuse kohaselt puuduvad andmed selle kohta, et neerupuudulikkusega patsiendid vajavad raviefekti saamiseks suuremat annust. Inimravimite komitee soovitas tõmmata piiri kreatiniini kliirensi 10 ml/min juurde (mis annab hinnanguliselt ekspositsiooni vahemikus 39...63 kreatiniini kliirensi korral $< 10 \text{ ml/min}$ ja ekspositsiooni 43...77 kreatiniini kliirensi juures 10...30 ml/min).

Inimravimite komitee kinnitas väiksemad annused neerupuudulikkusega patsientidele.

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal selgitada väljapakutud annuse vähendamist *neerupuudulikkusega* patsientidel *huuleohatise* ühepäevases ravis. Kreatiniini kliirensi korral 30...49 ml/min on soovitatavat annust vähendatud 50% võrra, samas kui viiruse *varicella zoster* infektsioonide ravis, mille puhul kasutatakse üldiselt samu annuseid kui *huuleohatise* ravis, soovatakse kreatiniini kliirensi korral 30...49 ml/min vähendada annust üksnes 33% võrra.

Müügiloa hoidja esitas põhjendused annuse vähendamiseks huuleohatise ravis neerupuudulikkusega patsientidel. Valatsikloviiri kasutamise tõenduseks huuleohatise (külmavillide) ravis esitati kahe randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrolliga efektiivsus- ja ohutusuuringu tulemused. Kreatiniini kliirensi näitajad olid mõlema raviviisi ja mõlema uuringu korral sarnased. Valatsikloviiri annuse valik külmavillide raviks põhines valatsikloviiri suure annuse manustamisel haiguse prodromaalperioodis, et saavutada plasmakontsentratsioon, mis ületaks *in vitro* IC₉₉ kontsentratsiooni. Antud lähenemisviis põhines hüpoteesil, et optimaalne viirusevastane toime on võimalik saavutada juhul, kui ravimi suur süsteemne ekspositsioon tagada ajal, mil viiruse replikatsioon domineerib ajutiselt peremeesorganismi immuunvastuse üle. Sellest tulenevalt põhines valatsikloviiri annuse valik neerupuudulikkusega patsientidele eesmärgil, et *atsikloviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon* (C_{max}) vastaks ligikaudu maksimaalsele plasmakontsentratsioonile, mis saavutatakse 2000 mg annuse manustamisel kaks korda päevas ühe päeva vältel isikutele, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 50...120 ml/min. Samuti võeti arvesse hinnanguid atsikloviiri üldise kontsentratsioonialuse kõvera (AUC) kohta.

Hinnangud atsikloviiri farmakokineetika ja neerufunktsiooni vahelise seose kohta pärinesid uuringutes P66-01, P66-02, P66-09 ja P66-10 osalenud isikutelt, kes said valatsikloviiri 1000 mg annuseid.

Atsikloviiri biosaadavus manustamise järel valatsikloviirina väheneb mõnevõrra annuse suurenemisel. Seega tuleb lisaks atsikloviiri muutunud farmakokineetikale neerupuudulikkusega patsientidel annuse kohandamisel C_{max} -i ja/või AUC alusel arvesse võtta ka seda asjaolu.

Uuringus P66-09 leiti, et atsikloviiri suhteline biosaadavus erinevate valatsikloviiri annuste manustamise korral ei sõltunud neerufunktsioonist.

Valatsikloviiri väljapakutud annustamise puhul on ennustatav üldine atsikloviiri AUC tõsise neerupuudulikkuse korral suurem kui kergema neerupuudulikkuse korral. Samas on atsikloviiri peamine ohutusala mure seotud selle mööduva akuutse toimega neerufunktsioonile, mis tuleneb selle võimalikust kristalliseerumisest neerutuubulites. Ehkki seda esineb harva, arvatakse, et see on seotud eelkõige suure maksimaalse plasmakontsentratsiooniga, mitte nii väga AUC-ga. Lisaks sellele olid mudeli tulemused, mida kasutati C_{max} -i ja AUC ennustamiseks konservatiivsed, sest selles kasutati tõsise neerupuudulikkusega patsientidel kõrgemaid hinnangulisi väärtusi. Võttes arvesse, et oodatav maksimaalne plasmakontsentratsioon antud patsientide grupis on sarnane madalamate keskmiste väärtustega, mida täheldati patsientidel kreatiniini kliirensiga $\geq 50 \text{ ml/min}$, ja et manustatakse ainult üks annus, võib arvata, et väljapakutud annused on sobivad. Farmakokineetiline varieeruvus [(variatsioonikoefitsiendi (CV) protsent] C_{max} -i ja AUC osas on erinevate valatsikloviiri annuste ning neerupuudulikkuse raskusastmete korral tõenäoliselt sarnane.

Inimravimite komitee märkis, et väljapakutud annuse vähendamine neerupuudulikkusega patsientidel huuleohatise ravis erineb soovitatavast annuse vähendamisest teiste näidustuste korral, sest poole väiksemat annust soovitatakse vaatamata suhteliselt väikesele annusele juba kreatiniini kliirensi korral 30...49 ml/min. Teiste näidustuste puhul, kui tavaline annus on alumises soovitatavate annuste vahemikus, ei soovitata neerupuudulikkusega patsientidel annust kohandada enne, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, sest ekspositsiooni sellise taseme juures ei saa ekspositsiooni võimalikku suurenemist kreatiniini kliirensi korral vahemikus 30...49 ml/min pidada väga suureks ohuteguriks. Inimravimite komitee palus põhjendada huuleohatise raviks väljapakutud annust, sest annuse vähendamine juba kreatiniini kliirensi korral alla 49 ml/min võib kaasa tuua liiga väikese süsteemse ekspositsiooni. Siiski näitasid müügiloa hoidja esitatud modelleeritud andmed, et C_{max} (mis on oluline huuleohatise lühiaegses ravis) ja AUC on kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min patsientide grupis endiselt piisavalt suured. Siinjuures tuleb aga arvestada, et modelleerimine põhineb mõnedel mitte väga tugevatel seostel, nagu C_{max} kreatiniini kliirensi funktsioonina. Kõigele vaatamata võib konservatiivne lähenemisviis antud suhteliselt healoomulise haiguse korral olla põhjendatud, et vähendada võimalikke ohutusriske.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Müügiloa hoidja väitis, et immuunpuudulikkusega patsientidel tuleb immuunpuudulikkuseta patsientidega võrreldes kasutada samade näidustuste korral valatsikloviiri suuremaid annuseid. Inimravimite komitee nõudel vaatas müügiloa hoidja olemasolevatele ravijuhistele tuginedes uuesti üle valatsikloviiri kasutamise vöötohatise ravis immuunpuudulikkusega patsientidel. Prantsusmaa ravijuhised soovivad valatsikloviiri annust 1000 mg kolm korda ööpäevas koos patsiendi hoolika jälgimisega (Yeni, 2008). Ameerika nakkushaiguste ühing (Infectious Disease Society of America, IDSA) soovib samuti valatsikloviiri annust 1000 mg kolm korda ööpäevas (Dworkin, 2007) ning Euroopa infektsioonhaiguste ja leukeemia konverents (European Conference on Infections in Leukemia) soovib sellist annust kasutada vähemalt seitsme päeva vältel (Styczynski, 2009). Ameerika Ühendriikide haiguskontrolli- ja ennetuskeskus (CDC) soovib kõigil immuunpuudulikkusega patsientidel alustada viirusevastast ravi vöötohatise korral ühe nädala vältel pärast lööbe teket ja või mis tahes ajal enne koorikute teket nahakahjustustele. Soovitatav annustamisskeem ägeda lokaliseerunud dermatoomse vöötohatise korral HIV-infektsiooniga patsientidel on 1000 mg valatsikloviiri suukaudselt kolm korda ööpäevas 7...10 päeva vältel. Kui nahakahjustus on väga ulatuslik või juhul, kui kahtlustatakse ka siseorganite haaratust, tuleb alustada ravi intravenoosse atsikloviiriga ning jätkata intravenoosset ravi kliinilise paranemise ilmnemiseni (Balfour, 1983). Intravenoosselt atsikloviirilt suukaudsele (et lõpetada soovitatav 10...14-päevane ravikuur) võib üle minna siis, kui uusi nahakahjustusi enam juurde ei teki ning vistseraalse VZV-infektsiooni nähud ja sümptomid on samuti paranemas (CDC, 2009). Inimravimite komitee kiitis immuunpuudulikkusega patsientide raviks heaks annustamise 100 mg kolm korda ööpäevas.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Mõnedes liikmesriikides oli vastunäidustusena ära toodud rasedus ja imetamine. Lisaks sellele oli mõnedes liikmesriikides vastunäidustuseks veel viiruse resistentsus atsikloviirile.

Müügiloa hoidja oli ühtlustanud Euroopa Liidu ravimi omaduste kokkuvõttes hoiatuse kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal ning toonud selle ära ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.6, ent ta leidis, et valatsikloviiri kasutamine raseduse ajal ei pea olema vastunäidustatud. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga, sest see on kooskõlas praegu kehtivate ravijuhistega ja vastab teadaolevatele andmetele.

Inimravimite komitee nõustus ka müügiloa hoidja ettepanekuga mitte lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.3 viiruse resistentsust. Viiruse resistentsus on erinev nendest olukordadest, mille puhul ravimit ei tohi manustada ohutuse kaalutlustest tulenevalt. Seetõttu tuleb teha selget vahet ohutusriskidel ja vähenenud efektiivsusel.

Inimravimite komitee kiitis vastunäidustusena heaks ülitundlikkuse atsikloviiri, valatsikloviiri või valatsikloviiri erinevate ravimvormide suhtes.

Lõik 4.6 Rasedus

Teabe hulk antud alalõigus erineb liikmesriikide vahel. Põhimõtteliselt on esitatud küll samasisulised andmed, aga faktiliste andmete hulk erineb oluliselt. Erinevusi esineb ka kasutamissoovitustes.

Riski ja kasulikkuse suhte hindamine valatsikloviiri kasutamisel spetsiifilisel näidustusel igal üksikul rasedal või rinnaga toitval emal on raviarsti otsustada.

Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja ettepaneku tuua antud alalõigus ära teave, et valatsikloviiri võib raseduse korral kasutada ainult juhul, kui sellest oodatav kasulikkus on ületab võimalikud riskid.

Inimravimite komitee nõudel vaatas müügiloa hoidja üle andmed, mis olid saadud pärast raseduste registri sulgemist. Lisaks sellele analüüsis müügiloa hoidja veel oma üleilmses ohutusandmebaasis olevaid raseduste ja raseduste tulemuste andmeid. Ekspositsiooni ulatust antud patsientide populatsioonis on raske hinnata. Kirjanduses avaldatud andmed ei näita uusi ohutusriske vastsündinutele või emadele. Suur osa artiklites kirjeldatud kaasasündinud arenguhäiretest on suure tõenäosusega tingitud intrauteriinsest tsütomegaloviiruse infektsioonist.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja pakutud sõnastus on põhimõtteliselt vastuvõetav. Siiski soovitati teha tekstis mõned muudatused, nagu valatsikloviiri ja atsikloviiri rasedusaegse kasutamiskogemuse kvantifitseerimine (vastavalt piiratud või mõõdukas). Samuti lisati olemasolevate andmete illustreerimiseks vastavad ajaloolised numbrid raseduste registri tulemuste lõpparuandest.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal põhjendada kõigi väljapakutud kõrvaltoimete esinemissagedust ja esitada koos piisavate tõendavate andmetega ümbertöötatud lõik 4.8, mis vastaks ravimi omaduste kokkuvõtte juhistele.

Samuti paluti müügiloa hoidjal ära tuua kõrvaltoimed sõltumata sellest, kas täheldatud erinevus platseebogrupist oli statistiliselt oluline või mitte.

Müügiloa hoidja esitaski vastavalt ümbertöötatud lõigu 4.8. Kõrvaltoimete osas, millest oli teavitatud turuletuleku järgse kasutamise käigus, kasutati sageduse definitsiooni „teadmata“, kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete korral kasutati aga uuringutes täheldatud sageduse definitsiooni kõrvaltoime esinemissageduse põhjal.

Inimravimite komitee nõudel lisas müügiloa hoidja ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 sissejuhatava lõigu, et selgitada valimi suurust / ekspositsiooni kliinilistes uuringutes. Valimi suurus kliiniliste uuringute andmebaasis põhines neljal erineval näidustusel valatsikloviiriga läbi viidud kesksete kliiniliste uuringute summaarsete andmete alusel. Need uuringud valiti välja põhjusel, et need on ravimi ohutusprofiili aspektist valatsikloviiriga ravitavate patsientide üldpopulatsioonis kõige tüüpilisemad, hõlmates kokku 5855 patsienti, kes omakorda jagunevad kasutusnäidustuste järgi järgmiselt: võõrkehase ravi (n = 967), genitaalherpese ravi [(n = 1160 (suur annus) ja n = 1203 (väike annus)], genitaalherpese supressioon [(n = 1009 (suur annus) ja n = 269 (väike annus)], huuleohatise ravi [(n = 609 (suur annus) ja n = 638 (väike annus)].

Inimravimite komitee nõudel tegi müügiloa hoidja ümberarvutused kõrvaltoimete esinemissageduse kohta, mida oli täheldatud turuletuleku järel, nagu seda näevad ette ravimi omaduste kokkuvõtte juhised.

Müügiloa hoidja selgitas, et turuletuleku järel täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduste ümberarvutamisel kasutati eespool kirjeldatud neljal erineval näidustusel läbi viidud kliiniliste uuringute summaarsetel andmetel põhinevat kliiniliste uuringute andmebaasi. Kliiniliste uuringute andmebaasi valitud uuringud kirjeldavad kõige paremini ravimi ohutusprofiili valatsikloviiri manustanud patsientide üldpopulatsioonis.

Müügiloa hoidja esitas tabeli kujul turuletuleku järel täheldatud kõrvaltoimete ümberarvutatud esinemissageduse koos analüüsi tulemustega. Juhtudel, kus esinemissagedus kliinilistes uuringutes erines, kasutati kõige konservatiivsemat lähenemisviisi, s.t esinemissageduse kategooria põhines kõige suuremal esinemissagedusel.

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal analüüsida immuunpuudulikkuseta ja immuunpuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringutes täheldatud viiruse resistentsuse esinemissagedust, et selle alusel hinnata turuletuleku järgseid andmeid.

Atsikloviiri suhtes resistentsse HSV levimus oli vaatamata viirusevastaste ravimite üha laialdasemale kasutamisele herpesviiruste raviks ligemale kolme aastakümne vältel jäänud väikseks ja stabiilseks. Viirusevastase resistentsuse vähest kujunemist patsientide üldpopulatsioonis aitab selgitada viiruse, peremeesorganismi ja ravimiga seotud tegurite unikaalne kombinatsioon. Seetõttu ei ole põhjust arvata, et valatsikloviiri kasutamine suurendab atsikloviiri suhtes resistentsse HSV levimust.

HSV-resistentsust atsikloviiri (mis on valtsikloviiri aktiivne metaboliit) suhtes esineb katu vähendamise analüüsi alusel vähem kui 1%-l immuunpuudulikkuseta patsientidest ning ligikaudu 5...6%-l immuunpuudulikkusega patsientidest. Need andmed kinnitavad, et võimalik resistentsuse kujunemine ei ole vähendanud valatsikloviiri teadaolevat kasulikkuse/riski suhet.

Resistentsuse esinemissagedus atsikloviiri suhtes on stabiilne ega ole muutunud ligemale atsikloviiri kasutamise kolme aastakümne vältel, ka ei erine see ravitud ja ravimata isikute vahel.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja on esitanud põhjalikud andmed resistentsuse esinemise kohta immuunpuudulikkusega ja immuunpuudulikkuseta isikutel erinevates kliinilistes uuringutes, millest järeldub, et atsikloviiri suhtes resistentsse HSV levimus ei ole viimase kolme aastakümne vältel oluliselt muutunud. HSV-resistentsus immuunpuudulikkuseta isikutel on väike (vähem kui 1%). Väikseks võib pidada ka esinemissagedust immuunpuudulikkusega indiviididel (~ 5...6%). Need andmed kinnitavad HSV-infektsiooni ravi ohutust mõlemas patsientide gruppis, siiski tuleb resistentsuse kujunemist selle võimalikku suurenemist silmas pidades pidevalt jälgida.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised andmed

Inimravimite komitee nõustus lisama antud alalõiku andmed selle kohta, et valatsikloviir vähendab genitaalherpese transmissiooni riski immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel, kui seda kasutatakse supressioonraviks ja samal ajal järgitakse turvaseksi nõudeid.

Kemoterapia või transplantatsiooni edukust vähendab sageli infektsioon latentse viiruse reaktiveerumise tõttu immuunsupressiooni perioodil pärast keemiaravi või operatsiooni (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

Inimravimite komitee märkis, et uuringud, mis kinnitavad valatsikloviiri efektiivsust ja ohutust immuunpuudulikkusega patsientidel, on läbi viidud üksnes HIV-infektsiooniga isikutel, kellest enamikul ei olnud tegemist tõsise CD4 rakkude arvu vähenemisega. Samas osutus valatsikloviir nimetatud patsientidel efektiivseks huuleohatise (külmavillide) ja keemia- või kiiritusravist tingitud mukosiidi ravis, HSV reaktivatsiooni pärssimisel pärast näokortsude vähendamise kosmeetilist ravi ning nn „maadleja“ herpese (nahakontakti kaudu leviv herpese vorm) ravis.

Muud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal hinnata kõiki teisi riiklikult kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtete lõike ja välja pakkuda ühtlustatud tekst lõikude osas, milles on erinevusi.

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku ühtlustada valatsikloviiri ravimi omaduste kokkuvõtted nii, et võetakse arvesse kõiki ravimvorme ja annuseid, mis on vähemalt ühes Euroopa Liidu liikmesriigis heaks kiidetud. Müügiloa hoidja esitas vastava dokumentatsiooni, kus arvestas kaasajastatud andmeid. Inimravimite komitee pidas müügiloa hoidja esitatud vastuseid ja põhjendusi rahuldavaiks. Müügiloa hoidja palvel ühtlustati ka kvaliteedi moodul.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, PAKENDI MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloo hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta ravimi Valtrex ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa 1 – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi koguses, mis vastab 250 mg valatsikloviirile.
Iga tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi koguses, mis vastab 500 mg valatsikloviirile.
Iga tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi koguses, mis vastab 1000 mg valatsikloviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

250 mg tablett

Valge, kaksikkumer, piklik tablett, valge kuni valkja sisuga, ühel pool sinise tindiga markeering “GX CE7”

500 mg tablett

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

1000 mg tablett

Valge, kaksikkumer, piklik tablett, valge kuni valkja sisuga, osaline poolitusjoon mõlemal pool ja sinise tindiga markeering ühel pool “GX CF2”

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varicella zoster viiruse (VZV) infektsioonid – herpes zoster

Valtrex on näidustatud *herpes zoster*-viiruse (vöötohatise) ja oftalmilise vöötohatise raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

Valtrex on näidustatud *herpes zoster*-viiruse raviks kerge ja mõõduka immuunsupressiooniga patsientidele (vt lõik 4.4).

Herpes simplex viiruse (HSV) infektsioonid

Valtrex on näidustatud

- naha ja limaskestade HSV infektsiooni raviks ja pärssimiseks, sh
 - genitaalherpese esimeste episoodide raviks täiskasvanutel ja noorukitel ning immunosupressiivsetel patsientidel
- kordumiste akuutseks raviks
 - 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).

Kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud HSV-infektsiooniga patsientidel, kellel immuunsüsteem on pärsitud muul põhjusel kui HIV-infektsioonist (vt lõik 5.1).

Tsütomegaloviirus (CMV) infektsioonid:

Valtrex on näidustatud CMV infektsiooni ja haiguse profülaktikaks suurte siseorganite transplantatsiooni järgselt täiskasvanutel ja noorukitel (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Varicella zoster viiruse (VZV) infektsioonid – herpes zoster ja oftalmiline vöötohatis

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 vöötohatise lööbe teket.

Immunokompetentsed täiskasvanud

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

Immunosupressiivsed täiskasvanud

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

Immunosupressiivsetele patsientidele on soovitatav antiviraalse raviga alustada vähemalt nädala jooksul villide tekkimisest alates või mistahes ajal enne kahjustustele koorikute tekkimist.

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 (päevane koguannus 1000 mg). Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire). Kordumiste korral on ravi pikkuseks 3...5 päeva. Esimeste episoodide puhul, mis võivad olla tõsisemad, võib ravi pikendada kuni 10 päevani. Annustamist tuleb alustada nii vara kui võimalik.

Herpes simplex infektsiooni kordumise 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 võetakse umbes 12 tunni möödumist (kuid mitte alla 6 tunni) pärast esimesest annust. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire).

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, 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. Esimeste episoodide korral, mis võivad olla raskekujulisemad, võib ravikuuri pikendada kuni kümne päevani. Annustamisega tuleb alustada niipea kui võimalik. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire). Parim 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 500 mg tuleb võtta üks kord päevas. Mõned sageli korduva viirusega (10 korda aastas ilma ravita) patsiendid on saanud abi võttes 500 mg päevas jagatuna kaheks annustamiskorraks (250 mg 2 korda päevas). Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire).

Pärast 6...12 kuud kestnud ravi tuleb see üle vaadata.

Immunosupressiivsed täiskasvanud

Valtrex'i annus on 500 mg 2 korda päevas. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire).

Ravi tuleb pärast 6...2 kuud üle vaadata.

CMV infektsiooni ja haiguse profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel (≥12-aastased)

Valtrex'i annus on 2000 mg neli korda päevas, alustada tuleb siirdamise järgselt nii vara kui võimalik. Seda annust tuleb vastavalt kreatiniini kliirensile vähendada (vt allpool, Neerufunktsiooni häire).

Tavaliselt on ravikuuri pikkus 90 päeva, kuid seda võib riskipatsientidel pikendada.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Valtrex'i efektiivsust alla 12-aastastel lastel ei ole hinnatud.

Eakad

Eakate puhul tuleb arvestada võimaliku neerufunktsiooni langusega ja selle vastavalt annust korrigeerida. (vt allpool Neerufunktsiooni häired). Tuleb säilitada adekvaatne hüdreeritus.

Neerufunktsiooni häired

Ettevaatus on vajalik valatsikloviiri 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 siirdamist või äratõukereaktsiooni. Valtrex'i annust tuleb vastavalt korrigeerida.

Maksafunktsiooni häired

Uuringud täiskasvanud patsientidel 1000 mg valatsikloviiriga näitasid, et kerge või mõõduka maksatsirroosi (maksa sünteesifunktsioon on säilinud) korral ei ole vaja annust korrigeerida. Farmakokineetilised andmed kaugelearenenud maksatsirroosiga (maksa sünteesifunktsioonihäire ja ilmingud portaali-süsteemi šunteerumisest) patsientidelt 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 neerupuudulikkuse korral

Ravinäidustus	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Valatsikloviiri annus ^a
Varicella-zoster viirus (VZV) infektsioon		
<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</i> viirus (HSV) infektsioonid		

<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 (kül mavillide) ravi</i> <i>immunokompetentsetel täiskasvanutel ja noorukitel</i> <i>(alternatiivina 1-päevane raviskeem)</i>	≥50 30 kuni 49 10 kuni 29 <10	2000mg 2 korda ühel päeval 1000 mg 2 korda ühel päeval 500 mg 2 korda ühel päeval 500 mg üksikannusena
<i>HSV viiruse supressioon</i>		
- immunokompetentsed täiskasvanud ja noorukid	≥ 30 < 30	500 mg 1 kord päevas ^b 250 mg 1 kord päevas
- immunosupressiivsed täiskasvanud	≥ 30 < 30	500 mg 2 korda päevas 500 mg 1 kord päevas
<i>Tsütomegaloviirus (CMV) infektsioon</i>		
<i>CMV profülaktika suurte siseorgantransplantaadi</i> <i>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 pärast dialüüsi dialüüsi päeval.

^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 ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüdratsiooni staatus

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

Kasutamine neerufunktsiooni häirega ja eakatel patsientidel

Atsikloviir elimineerub neerude kaudu, seetõttu tuleb neerufunktsiooni häirega patsientidel valatsikloviir annust vähendada (vt lõik 4.2). Eakatel patsientidel on suure tõenäosusega neerufunktsioon langenud ning seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda annuse vähendamist. Nii eakad kui neerufunktsioonihäirega patsiendid on suurema riskiga neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks ning neid tuleb antud toimete tekke suhtes hoolikalt jälgida. Teatatud raportites olid need reaktsioonid üldjuhul pöörduvad ega vajanud ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Valatsikloviiri suurte annuste kasutamine maksapuudulikkuse ja maksasiirdamise korral

Valatsikloviiri suurte annuste (4000 mg ja rohkem ööpäevas) manustamise kohta maksahaigusega patsientidel andmeid ei ole. Siirdatud maksaga patsientidel ei ole eriuuringuid valatsikloviiriga läbi viidud, järelikult on üle 4000 mg ööpäevaste annuste manustamisel 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

Efektiivsuse uuringute andmed transplantaadiga patsientidel (~ 200), kes on CMV haiguse kõrge riskiga, (nt doonor on CMV-positiivne/retsiipient CMV negatiivne või tümotsüütide vastase globuliini induktsioonravi kasutamine) näitavad, et valatsikloviiri tohib kasutada nendel patsientidel ainult siis kui ohutuskalutlustel 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 vajadusel korrigeerida (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 umbes 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 vöötohatise või CMV profülaktikaks kasutatavad annused), on aktiivset tubulaarset sekretsiooni pärssivate ravimite samaaegsel manustamisel vajalik ettevaatus.

Atsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili, inaktiivse metaboliidi, mida kasutatakse transplantaadiga patsientidel immunosupressandina, AUC plasmas suureneb nende ravimite koosmanustamisel. Tervetele vabatahtlikele valatsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili koosmanustamisel maksimaalses kontsentratsioonis või AUC väärtuses muutusi ei täheldatud. 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 aktiivset metaboliiti); andmed 111 ja 1246 raseduse lõpptulemuse kohta (vastavalt 29 ja 756 juhul sai naine ravimit raseduse esimesel trimestril) ja turustamisjärgne 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 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 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise 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'ga ravitavatel patsientidel olid peavalu ja iiveldus. Raskemad 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:	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10000$ 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 turustamisjärgsel kasutamisel ilmnenuid kõrvaltoimete puhul, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kasutati kõige konservatiivsemat hinnangut suurimale väärtusele („kolme reegel“).

Turustamisjärgsel kasutamisel ilmnenuid 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

Turustusjärgsed andmed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg- Leukopeenia, trombotsütopeenia
ajalt:

Leukopeeniast on teatatud peamiselt immuunpuudulikkusega patsientidel.

Immuunsüsteemi häired

Harv Anafülaksia

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired

Sage Pearinglus

Aeg- Segasus, hallutsinatsioonid, teadvuse häired, treemor, agiteeritus
ajalt

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

Neuroloogilised häired, mõnikord tõsised, võivad olla seotud entsefalopaatiaga ja väljenduda segasuse, agiteerituse, krampide, hallutsinatsioonide ja koomana. Need nähud on tavaliselt pöörduvad ja ilmnevad üldiselt neerufunktsiooni häirega või muude eelsoodumust tekitavate faktoritega patsientidel (vt lõik 4.4). Organtransplantaatide retsipientidel, kellele manustati CMV profülaktikaks suurtes annustes valatsikloviiri (8000 mg päevas), esines sagedamini neuroloogilisi kõrvaltoimeid võrreldes väiksemate annustega, mida kasutatakse muude näidustuste korral.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg- Düspnoe
ajalt

Seedetrakti häired

Sage oksendamine, kõhulahtisus

Aeg- ebamugavustunne kõhus
ajalt

Maksa ja sapiteede häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage lööbed, sh fotosensibilisatsioon, pruuritus

Aeg- urtikaaria
ajalt

Harv angioödeem

Neerude ja kuseteede häired

Aeg- neeru valu
ajalt

Harv neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus (eriti eakatel või neerufunktsiooni häirega 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 kaugelearenenud HIV haigusega, kliinilistes uuringutes pikka aega suuri atsikloviiri annuseid (8000 mg ööpäevas) saavatel) 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.

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

Farmakoterapeutiline grupp: Nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöörduvad transkriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AB11

Toimemehhanism

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

Valatsikloviir lõhustub inimese organismis spetsiifilise ensüümi valatsikloviir hüdrolaasi toimet 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 tümidüünkinaas mis esineb ainult viirusega nakatunud rakkudes. CMV korral säilitatakse vähemalt osaliselt selektiivsus fosforüleerimisega, mis toimub fosfotransferraasgeeniproducti 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 obligaatse ahela lõpetamise, seiskab viiruse DNA sünteesi ja sellega blokeerib viiruse replikatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Resistentsus on tavaliselt seotud tümüdiinkinaas-puuduliku fenotüübiga, mis viib viiruseni, mis on loomulikus peremeesorganismis ebasoodsas olukorras. Kirjeldatud on vähenenud tundlikkust atsikloviirile, mida põhjustavad väikesed muutused kas viiruse tümüdiinkinaasis 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 immunokompetentsetel patsientidel ja seda leitakse harva tõsiselt kahjustunud immuunsusega isikutel, nt organi või luuüdi transplantatsiooni patsientidel, pahaloomuliste kasvaja korral keemiaravi saavad patsiendid ja patsiendid inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

Kliinilised uuringud

Varicella Zoster viirusinfektsioon

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

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

Herpes simplex viirusinfektsioon

Valatsikloviiri tuleb silma HSV infektsioonide korral manustada vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

Valatsikloviir-ravi ja genitaalherpese pärssimise uuringuid on viidud läbi patsientidel, kes põevad nii HIV kui HSV nakkust üheaegselt, kelle keskmine CD4 arv > 100 rakku/mm³. Süмптоomaatiliste 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 (kül mavillid), kemo- või radioteraapiast tingitud mukosiidi, HSV reaktiveerumise pärast dermaabrasiooni ja *herpes gladiatorum* 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 turvaseks meetmetega. Topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 1484 heteroseksuaalse, immuunkompetentse täiskasvanud paariga, kellest ühel oli HSV-2 infektsioon. Tulemused näitasid, et ülekandumise risk valatsikloviiri kasutamisel võrreldes platseeboga langes märgatavalt: 75 % (süмптоomaatiline HSV-2 omandamine), 50 % (HSV-2 serokonversioon), ja 48 % (üldine HSV-2 omandamine). Isikute hulgas, kes osalesid viiruse leviku alauuringus, vähendas valatsikloviir viiruse levikut võrreldes platseeboga märkimisväärselt 73 % võrra (vt lõik 4.4 täiendav informatsioon ülekandumise vähendamiseks).

Tsütomegaloviirusinfektsioon (vt lõik 4.4)

CMV profülaktika valatsikloviiriga isikutel, kellele on siirdatud siseorgan (neer, süda), väheneb ägeda äratõukereaktsiooni, oportunistlike infektsioonide ja teiste herpesviirusinfektsioonide (HSV, VZV) tekke võimalus.

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 umbes 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 $\pm$ standardhälve. T_{max} väärtused on toodud mediaamni ja vahemikuna.

Muutumatu valatsikloviiri maksimaalsed plasmakontsentratsioonid moodustavad ainult umbes 4% atsikloviiri sisaldusest, mis tekivad keskmiselt 30...100 minuti jooksul pärast annustamist ning 3 tunni möödudes on see langenud alla minimaalse mõõdetava koguse piiri. 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 umbes 25% atsikloviiri ja metaboliit 8-OH-ACV jaoks ja umbes 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 aldehüüdoksüdaasi poolt metaboliit 8-hüdroksü-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.

Eliminatsioon

Valatsikloviir elimineerub uriiniga peamiselt atsikloviirina (enam kui 80% annusest) ja atsikloviiri metaboliidi CMMG-na (umbes 14% annusest). Metaboliit 8-OH-ACV on uriini 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 umbes 3 tundi.

Patsientide erigrupid

Neerufunktsiooni häire

Atsikloviiri eliminatsioon korreleerub neerufunktsiooniga ja atsikloviir 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 raske neerufunktsiooni 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 maksafunktsioonihäire langetab valatsikloviiri konversiooni kiirust atsikloviiriks, kuid mitte konversiooni. 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 imetataval imikul olla ekspositsioon vastav päevasele atsikloviiri annusele umbes 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, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse mittekliinilised 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 ja küülikutel teratogeenset toimet ei tekitanud. Täiendavates uuringutes rottidega täheldati selliste nahaaluste annuste manustamisel, mis tekitasid plasmakontsentratsiooni 100 mikrogrammi/ml (>10-korda kõrgem kui valatsikloviiri 2000 mg ühekordne annus normaalse neerufunktsiooniga inimesel) emasloomal toksilisuse ning loote anomaaliaid

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalne tselluloos,
krospovidoon,

povidoon,
magneesiumstearaat,
kolloidne veevaba ränidioksiid.

Tableti kate:

hüpromelloos,
titaandioksiid,
makrogool,
polüsorbaat 80 (ainult 500 mg ja 1000 mg tablettides),
sinine trükitint FT203, mis sisaldab briljantsinist (E 133) (ainult 250 mg ja 1000 mg tablettides),
karnaubavaha.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

250 mg tabletid, 1000 mg tabletid
2 aastat

500 mg tabletid
3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid/alumiinium fooliumist blisterpakendid.

250 mg tabletid
Pakendis 60 tabletti

500 mg tablets
Pakendis 10, 30, 42, 90 või 112 tabletti
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

1000 mg tabletid
Pakendis 21 tabletti

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa 1 – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
Valaciclovirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi, mis vastab 250 mg valatsikloviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
Valaciclovirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

Valaciclovirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi, mis vastab 500 mg valatsikloviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

10 tabletti

30 tabletti

42 tabletti

90 tabletti

112 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
Valaciclovirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
Valaciclovirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab valatsikloviirvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg valatsikloviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
21 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
Valaciclovirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valtrex ja sarnased nimetused (vaata Lisa 1) 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

Valatsikloviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Valtrex ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Valtrex'i võtmist
3. Kuidas Valtrex'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Valtrex'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VALTREX JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Valtrex kuulub viirusevastaste ravimite rühma. Selle toime on viiruste, nimega *herpes simplex* (HSV), *varicella zoster* (VZV) ja tsütomegaloviiruse (CMV) hävitamine või nende kasvu peatamine.

Valtrex'it võib kasutada:

- võõtohatise raviks (täiskasvanutel)
- naha HSV infektsioonide ja genitaalherpese raviks (täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel). Samuti kasutatakse seda ravimit, aitamaks vältida nende infektsioonide taasilmnemist.
- külmavillide raviks (täiskasvanutel ja üle 12-aastaste noorukitel)
- CMV infektsiooni vältimiseks elundisiirdamise järgselt (täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel).
- HSV silmainfektsiooni ravi ja vältimine

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VALTREX'I VÕTMIST

Ärge võtke Valtrex'it

- kui te olete allergiline (ülitundlik) valatsikloviiri, atsikloviiri või ravimi mõne koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6).
- Kui see teie puhul kehtib, ärge võtke Valtrex'it. Kui te pole kindel, rääkige enne Valtrex'i võtmist oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Valtrex

Konsulteerige enne Valtrex'i võtmist oma arsti või apteekriga:

- kui teil on neeruprobleeme
- kui teil on maksaprobleeme
- kui te olete vanem kui 65-eluaastat.

- kui teil on immuunsüsteem nõrk

Kui te pole milleski ülaltoodud kindel, rääkige enne Valtrex'i võtmist oma arsti või apteekriga.

Teistele genitaalherpese ülekandumise vältimine

Kui te võtate Valtrex'it, et ravida või vältida genitaalherpest või kui teil on varem esinenud genitaalherpest, peate te jätkuvalt harrastama ohutut seksuaalvahekorda, sh kondoomi kasutamist. See on oluline, et vältida teie infektsiooni edasikandumist teistele isikutele. Ärge astuge seksuaalvahekorda, kui teil on suguelunditel haavandid või villid.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Õelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis kahjustavad neere. Need on: aminoglükosiidid, plaatina orgaanilised ühendid, jodeeritud kontrastaine, metotreksaat, pentamidiin, foskarnet, tsüklosporiin, takroliimus, tsimetidiin ja probenetsiid.

Kui te võtate Valtrex'it vöötohatise raviks või kui teil on olnud elundisiirdamine, rääkige alati oma arstile või apteekrile teistest võetavatest ravimitest.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt Valtrex'i kasutamist raseduse ajal ei soovitata. Kui te olete rase või arvate, et võite olla või kui te plaanite rasestuda, ärge võtke Valtrex'it ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata. Kui te olete rase või toidate rinnaga, kaalub teie arst Valtrex'i võtmisest tulenevat kasu teile ja võimalikku riski teie lapsele.

Auto juhtimine ja masinate käsitlemine

Valtrex võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad teie autojuhtimise võimet.

➔ Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te ei ole kindel, kas ravim teid mõjutab.

3. KUIDAS VALTREX'IT VÕTTA

Võtke Valtrex'it alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie poolt võetav annus sõltub sellest, mille jaoks teie arst on teile Valtrex'it määranud. Teie arst arutab seda teiega.

Vöötohatise ravi

- Tavaline annus on 1000 mg (üks 1000 mg tablett või kaks 500 mg tabletti) kolm korda ööpäevas.
- Te peate Valtrex'it võtma 7 päeva.

Külmavillide ravi

- Tavaline annus on 2000 mg (kaks 1000 mg tablett või neli 500 mg tabletti) kaks korda ööpäevas.
- Teine annus tuleb võtta 12 tundi (mitte varem kui 6 tundi) pärast esimest annust.
- Te peate Valtrex'it võtma ainult ühe päeva (2 annust).

Naha HSV infektsioonide ja genitaalherpese ravi

- Tavaline annus on 500 mg (üks 500 mg tablett või kaks 250 mg tabletti) kaks korda ööpäevas.
- Esmase infektsiooni puhul peate te Valtrex'it võtma 5 päeva või kuni 10 päeva, kui teie arst nii määrab. Korduva infektsiooni korral on ravi kestvus tavaliselt 3...5 päeva.

Juba esinenud HSV infektsioonide taasilmnemise vältimine

- Tavaline annus on üks 500 mg tablett üks kord ööpäevas.

- Mõned inimesed, kellel tuleb infektsiooni taasilmnemist ette sagedamini, võivad reageerida paremini annusele üks 250 mg tablett kaks korda ööpäevas.
- Te peate Valtrex'it võtma seni, kuni teie arst käsib teil see lõpetada.

Vältimaks teie nakatumist CMV'sse (tsütomegaloviirusesse)

- Tavaline annus on 2000 mg (kaks 1000 mg tablett või neli 500 mg tabletti) neli korda ööpäevas.
- Annused tuleb võtta 6-tunniste vahedega.
- Tavaliselt hakkate te Valtrex'it võtma niipea kui võimalik pärast operatsiooni.
- Te peate Valtrex'it võtma umbes 90 päeva peale operatsiooni, kuni teie arst käsib teil lõpetada.

Teie arst võib Valtrex'i annust kohandada:

- kui te olete vanem, kui 65-eluaastat
- kui teil on nõrk immuunsüsteem
- kui teil on neeruprobleemid.

➔ Kui miski ülaltoodust kehtib teie puhul, rääkige enne Valtrex'i võtmist oma arstiga.

Ravimi võtmine

- Võtke ravimit suukaudselt.
- Neelake tabletid alla tervena, koos klaasitäie veega.
- Võtke Valtrex'it iga päev samal ajal.
- Võtke Valtrex'it vastavalt oma arstilt või apteekrilt saadud juhiste.

Üle 65-aastased või neeruprobleemidega patsiendid

Valtrex'i võtmise ajal on väga oluline, et te jooksite terve päeva vältel regulaarselt vedelikku. See aitab vähendada neere või närvisüsteemi mõjutada võivaid kõrvaltoimeid. Teie arst jälgib teil hoolikalt nende ilmingute suhtes. Närvisüsteemi kõrvaltoimeteks võivad olla segasus või erutuvus või tavatu unisus- või uimasustunne.

Kui te võtate Valtrex'it rohkem kui ette nähtud

Valtrex ei ole tavaliselt kahjulik, välja arvatud juhul, kui te võtate seda mitmeid päevi liiga palju. Kui te võtate liiga palju tablette, võite te kogeda iiveldust, oksendamist, segasust, erutuvust või tavatut unisust. Kui te võtate liiga palju Valtrex'it, rääkige oma arsti või apteekriga. Võtke ravimipakend endaga kaasa.

Kui te unustate Valtrex'it võtta

- Kui te unustate Valtrex'it võtta, võtke see niipea, kui teile meenub. Kui teie järgmise annuse võtmise aeg on siiski juba lähedal, jätke ununenud annus vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Valtrex põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmuda järgmised kõrvaltoimed:

Seisundid, mida te peate oskama jälgida

• rasked allergilised reaktsioonid (anafülaksia). Need on Valtrex'it võtvatel inimestel harvaesinevad. Kiire sümptomite teke, sh:

- kuumahood, sügelev nahalööve,
- huulte, näo, kaela ja kõri turse, mis põhjustab hingamisraskusi (angioödeem),
- vererõhu langus, mis tingib kollapsi.

➔ Allergilise reaktsiooni tekkides, lõpetage Valtrex'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole.

Väga sage (esineb enam kui 1 inimesel 10st):

- peavalu

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10st)

- haiglane enesetunne
- pearinglus
- oksendamine
- kõhulahtisus
- nahareaktsioonid päikesevalgusele (*fotosensibilisatsioon*)
- nahalööve

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100st)

Närvisüsteemi häired

- segasustunne
- olematute asjade kuulmine või nägemine (*hallutsinatsioonid*)
- äärmuslik uimasus
- värinad
- erutuvus

Need närvisüsteemi kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt neeruprobleemidega inimestel, eakatel või siirdatud elundiga patsientidel, kes võtavad ööpäevas 8 g ja suuremaid Valtrex'i annuseid. Tavaliselt hakkab neil parem, kui Valtrex'i ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- hingeldus (*düspnoe*)
- ebamugavustunne maos
- nahalööve, mõnikord sügelev, kubliline lööve (*urtikaaria*)
- alaseljavalu (neeru valu)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida täheldatakse vereanalüüsis:

- valgete vereliblede arvu vähenemine (*leukopeenia*)
- trombotsüütide arvu vähenemine, need on rakud, mis aitavad verel hüübida (*trombotsütopeenia*)
- maksa poolt toodetavate ainete sisalduse suurenemine veres

Harv (esineb kuni 1 inimesel 1000st)

- koordinatsiooni- ja kõnnakuhäired (ataksia)
- aeglane, segane kõne (düsartria)
- tõmbused (krampid)
- ajufunktsioonihäire (entsefalopaatia)
- teadvusetus (kooma)
- segased või häiritud mõtted

Need närvisüsteemi kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt neeruprobleemidega inimestel, eakatel või siirdatud elundiga patsientidel, kes võtavad ööpäevas 8 g ja suuremaid Valtrex'i annuseid. Tavaliselt hakkab neil parem, kui Valtrex'i ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.

Teised harvaesinevad kõrvaltoimed

- neeruprobleemid, millega kaasneb vähene uriinieritus või uriinierituse puudumine

5. KUIDAS VALTREX'IT SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Valtrex'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Valtrex sisaldab:

- Toimeaine on valatsikloviir. Üks tablett sisaldab 250 mg, 500 mg või 1000 mg valatsikloviiri (valatsikloviirvesinikkloriidina).
Abiained on:

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos,
Krospovidoon,
Povidoon,
Magneesiumstearaat,
Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Tableti kate

Hüpromelloos,
Titaandioksiid,
Makrogool,
Polüsorbaat 80 (ainult 500 mg ja 1000 mg tablettides),
Sinine trükitint FT203, mis sisaldab briljantsinist (E 133) (ainult 250 mg ja 1000 mg tablettides),
Karnaubavaha.

Kuidas Valtrex välja näeb ja pakendi sisu

Valtrex tabletid on pakendatud polüvinüülkloriid/alumiinium blisterpakenditesse.

Valtrex 250 mg tabletid on saadaval 60 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis. Tabletid on valged ja nende ühel küljel on märges GX CF7.

Valtrex 500 mg tabletid on saadaval 10, 30, 42, 90 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis. Tabletid on valged ja nende ühel küljel on märges GX CF1.

Valtrex 1000 mg tabletid on saadaval 21 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis. Tabletid on valged ja nende ühel küljel on märges GX CF2.

Müügiloo hoidja ja tootja

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria, Bulgaaria, Küpros, Tšehhi Vabariik, Eesti, Soome, Saksamaa, Kreeka, Island, Iirimaa, Läti, Leedu, Malta, Norra, Portugal, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Hispaania, Rootsi, Ühendkuningriik: Valtrex

Prantsusmaa, Belgia, Taani, Itaalia, Luksemburg, Holland: Zelitrex

Infoleht on viimati koostõlastatud: {MM/YYYY}.

[Täidetakse riiklikult]