

PŘÍLOHA I

**SEZNAM PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLY PŘÍPRAVKŮ, ZPŮSOB PODÁNÍ,
DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACÍ VE ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Rakousko	Valtrex 1000 mg – Filmdabletten	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakousko	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien Rakousko	Valtrex 500 mg – Filmdabletten	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakousko	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmdabletten	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Rakousko	Valtrex 250 mg - Filmdabletten	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakousko	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmdabletten	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgie	Zelitrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgie	Zelitrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Velká Británie	Valtrex 500 mg	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finsko	Valavir	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finsko	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francie	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francie	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Francie	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francie	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francie	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francie	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Německo	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Německo	Valtrex S	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Německo	Valtrex S 250 mg	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Řecko	Valtrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Řecko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Řecko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Řecko	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irsko	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irsko	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itálie	Zelitrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itálie	Talavir	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Itálie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itálie	Zelitrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itálie	Talavir	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itálie	Zelitrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itálie	Talavir	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Lotyšsko	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgie	Zelitrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgie	Zelitrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nizozemsko	Zelitrex 500 mg	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nizozemsko	Zelitrex 250 mg	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norsko	Valtrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norsko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Norsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norsko	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovensko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko	GSK do.o., Ljubljana Knezov štrdon 90 1001 Ljubljana Slovinsko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valtrex	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Virval	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valaciclovir Allen	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valherpes	1000mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Virval	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valaciclovir Allen	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španělsko	Valherpes	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	1 g	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	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 Velká Británie	Valtrex	500mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stat EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Velká Británie	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 Velká Británie	Valtrex	250mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU VALTREX A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Valtrex je perorální tableta obsahující valaciklovir (VACV), esterifikované proléčivo antiherpetické složky acikloviru (ACV).

Aciklovir je silný a selektivní inhibitor řady herpetických virů, včetně lidských patogenů viru herpes simplex (HSV), viru varicella zoster (VZV) a cytomegaloviru (CMV). Aciklovir inhibuje DNA polymerázu herpetického viru. Valaciklovir je rychle a téměř úplně přeměněn na aciklovir a L-valin cestou metabolismu prvního průchodu ve střevech a játrech. Valaciklovir dosahuje vysoké biologické dostupnosti acikloviru, což umožňuje méně časté dávkování.

Přípravek Valtrex (a přípravky souvisejících názvů) byl zahrnut do seznamu přípravků, u nichž by měl být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o schválení výše uvedeného přípravku (a přípravků souvisejících názvů), oznámila Evropská komise oficiální předložení záležitosti k posouzení podle článku 30 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a sjednotily se souhrny údajů o přípravku v celé EU. Výbor CHMP přijal seznam otázek 20. listopadu 2008 a další tři seznamy nevyřešených otázek.

Společnost GlaxoSmithKline souhlasila s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky, aby se sjednotily údaje o kvalitě CMC (modul 3) během řízení podle článku 30. Oblasti nesouladu se týkaly hlavně oddílů 4.1, 4.2, 4.3 a 4.6 souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl 4.1 Terapeutické indikace

Výbor CHMP projednal znění následujících indikací, přičemž vzal v úvahu návrhy držitele rozhodnutí o registraci, současné národní souhrny údajů o přípravku a vědecké poznatky:

- 1- Infekce virem varicella zoster (VZV) – herpes zoster,
- 2- Infekce virem herpes simplex (HSV)
- 3- Infekce cytomegalovirem (CMV)

Indikace 1 Infekce virem varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Byla schválena tato indikace:

„Valtrex je indikován k léčbě herpes zoster (pásový opar) a jeho oční formy u imunokompetentních dospělých.

Valtrex je indikován k léčbě herpes zoster u dospělých pacientů s mírnou nebo středně závažnou imunosupresí“.

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci vypustit *"Valtrex urychluje odeznění bolesti... a postherpetické neuralgie"* a informace byla přesunuta do oddílu 5.1.

Pokud jde o prevenci očních komplikací, uvedenou v souhrnech údajů o přípravku některých členských států, výbor CHMP poznamenal, že jde o vedlejší přínos léčby infekce virem varicella zoster (VZV), a proto byla tato část indikace zahrnuta do sdělení v oddíle 5.1.

Indikace 2- Infekce virem herpes simplex (HSV)

Pokud jde o virus herpes simplex, objevily se rozdíly mezi členskými státy v otázkách místa infekce a doporučení pro léčbu, supresi nebo prevenci.

Léčba infekce virem herpes simplex (HSV)

K prokázání bezpečnosti a účinnosti valacikloviru v léčbě HSV posuzoval držitel rozhodnutí o registraci přípravku v klinickém výzkumném programu šesti studií zaměřených na infekci genitálním herpes (HSV-2).

Tyto studie prokázaly, že valaciklovir je ve zkracování délky epizody, vylučování viru a doby vyhojení lézí lepší než placebo a/nebo stejně účinný jako aciklovir.

Suprese viru herpes simplex (HSV) ke snížení výsevu (opakované epizody genitálního herpes simplex)

Za účelem prokázání účinnosti v potlačení recidiv genitálního herpes předložil držitel rozhodnutí o registraci dvě studie (123-026 a 123-037). Valaciklovir byl významně účinnější než placebo v oddálení okamžiku první recidivy genitálního herpes (Ptel, 1997; Reitano, 1998). Nedávná metaanalýza (Lebrun-Vignes, 2007) poskytla dodatečné podpůrné údaje pro tuto indikaci.

Potlačení genitálního herpes pro snížení rizika přenosu

Držitel rozhodnutí o registraci předložil studii HS2AB3009 k prokázání účinnosti supresivní léčby valaciklovirem (500 mg jednou denně).

Výbor CHMP došel k závěru, že indikaci valacikloviru (VACV) týkající se profylaxe přenosu genitálního herpes nelze považovat za samostatnou indikaci, ale spíše ji spojovat s léčbou prvního a rekurentního genitálního herpes. Tato informace je zahrnuta v oddílu 4.4 souhrnu údajů o přípravku.

Léčba a suprese očních infekcí souvisejících s virem herpes simplex (HSV)

Držitel rozhodnutí o registraci předložil několik studií k určení účinnosti perorálního acikloviru na HSV keratitidu po penetrující keratoplastice (Baarney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Schválená dávkování byla založena na komparativních odhadech systémové expozice acikloviru (Weller, 2000). Výsledky studie Weller ukázaly, že valaciklovir je srovnatelný s aciklovirem v prevenci herpetické keratitidy v průběhu následného dlouhodobého sledování po operaci.

Výbor CHMP usoudil, že byly uvedeny pouze studie omezené velikosti a neznámé kvality. Navíc bezpečnost potenciálně vyšších nitroočních koncentrací acikloviru po podání valacikloviru v infikovaných očích nebyla dostatečně vyjádřena. Výbor CHMP dovodil, že jediné oční použití, které by mělo být uvedeno je *léčba oční formy zoster*.

Výbor CHMP souhlasil se zařazením odkazu na oční formu HSV v oddílu 5.1. „*Valtrex snižuje riziko očních komplikací u oční formy zoster*“.

Infekce herpes labialis (HSV-1)

Na podporu této navržené indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci dvě randomizované, placebem kontrolované studie (HS230027 a HS0028) [Spruance, 2003] hodnotící účinnost a bezpečnost jednoho dávkovacího schématu valacikloviru (VACV) 2000 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne ve srovnání s placebem. Na základě výsledků těchto dvou studií doporučila Mezinárodní skupina pro léčbu onemocnění vyvolaných herpetickými viry (IHMF) [Gilbert, 2007] k léčbě herpes labialis krátkodobé podávání vysokých dávek jako alternativu k dalším schváleným schématům. Držitel rozhodnutí o registraci předložil několik klíčových dokumentů popisujících studii HS230027 a studii HS230028 a analýzu údajů potvrzujících krátkodobou vysokodávkovou léčbu u imunokompetentních dospívajících a dospělých. Tyto zahrnovaly rovněž klinický přehled popisující bezpečnost a účinnost pivotních studií účinnosti. Výbor CHMP se shodl na tom, že valaciklovir v dávce 2000 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne je účinnou léčbou herpes labialis u dospělých a dospívajících.

Výbor CHMP usoudil, že *Herpes labialis* je zahrnut v indikaci „*Léčba a potlačení HSV infekcí kůže a sliznic*“ a došel k závěru, že nevyžaduje uvedení v oddíle 4.1 souhrnu údajů o přípravku, přestože krátkodobé dávkování je třeba uvést v oddíle 4.2.

Výbor CHMP se shodl na vyjmutí několika konkrétnějších indikačních ustanovení (t.j. herpes labialis, oční formy HSV infekce, snížení přenosu).

Několik indikací nebylo v členských státech schváleno, zejména u imunokomprimovaných pacientů. Bezpečnost a účinnost valacikloviru v léčbě HSV u imunokomprimovaných pacientů byla posuzována ve studii 123-008, avšak k prokázání účinnosti a optimálního dávkování VACV v léčbě HSV u imunokomprimovaných pacientů jsou k dispozici omezené údaje.

Suprese HSV u pacientů s HIV

Studie 123-007 a HS230018 byly prováděny za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti valacikloviru při potlačování rekurentních epizod anogenitální infekce HSV u pacientů infikovaných HIV (Conant, 2002).

Výbor CHMP schválil následující znění pro léčbu infekcí virem herpes simplex:

„Valtrex je indikován

- k léčbě a potlačení HSV infekcí kůže a sliznic včetně*
 - léčby prvního výskytu genitálního herpes u imunokompetentních dospělých a dospívajících a imunokomprimovaných dospělých*
 - léčby rekurentního genitálního herpes u imunokompetentních dospělých a dospívajících a imunokomprimovaných dospělých*
 - potlačení rekurentního genitálního herpes u imunokompetentních dospělých a dospívajících a imunokomprimovaných dospělých*
- Léčba a potlačení rekurentních očních HSV infekcí.*

Indikace 3 Infekce cytomegalovirem (CMV)

Profylaxe cytomegalovirové infekce nebyla v některých členských státech schválena.

Cytomegalovirus je nejčastější příčinou vrozených vad spojených s virem, zahrnující mentální retardaci a hluchotu a může způsobovat závažné až smrtelné onemocnění u imunokomprimovaných osob, zejména u pacientů po transplantaci kostní dřeně, u příjemců transplantovaných orgánů a imunosuprimovaných pacientů, například pacientů s HIV.

Držitel rozhodnutí o registraci dokončil dvě studie k prokázání bezpečnosti a účinnosti VACV ve srovnání s ACV nebo placebem v profylaxi cytomegalovirové infekce a onemocnění při transplantaci orgánů.

První studií byla pivotní studie (Studie 123-012) u pacientů po transplantaci ledvin a druhá studie byla menší studie (Studie 123-031) u dospělých pacientů po transplantaci srdce.

Ve studii 123-012 výsledky ukazují, že profylaxe s perorálním VACV u pacientů po transplantaci ledvin snížila výskyt nebo zpozdila nástup cytomegalovirového onemocnění jak u séropozitivních, tak i séronegativních příjemců. Výsledky studie 123-031 ukázaly významný rozdíl v době potřebné pro rozvoj cytomegalovirové antigenémie a shodná zpoždění akutní rejeckce a méně oportunních nebo jiných herpetických infekcí ve prospěch VACV.

Držitel rozhodnutí o registraci představil dvě studie za účelem doložení bezpečného používání (studie 123-016 a studie 123-039). Bezpečnostní profil profylaktické intravenózní léčby s ganciklovirem a perorální léčby s VACV byl srovnatelný a v obou případech shodný s bezpečnostním profilem placebové skupiny. Hlášené nežádoucí účinky patřily mezi zaznamenané příhody a žádné nové a významné skutečnosti týkající se bezpečnosti nebyly zjištěny.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že valaciklovir poskytuje ověřenou účinnost v profylaxi cytomegalovirové infekce a onemocnění a pozitivně ovlivňuje další výsledky, jako je odmítnutí štěpu a oportunní infekce.

Výbor CHMP poznamenal, že tato zjištění jsou dokladem dalšího účinku valacikloviru, přestože nemůže být uveden jako primární indikace k léčbě, může být komentován v oddíle 5.1.

Výbor CHMP rovněž vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby poskytl opětovné ujištění, že poměr přínosů a rizik valacikloviru může být nahlížen jako shodný s poměrem přínosů a rizik valgancikloviru v současnosti široce používaného v klinické praxi.

K prokázání bezpečnosti a účinnosti valacikloviru v profylaxi cytomegalovirových onemocnění u pacientů po transplantaci předložil držitel rozhodnutí o registraci čtyři randomizované, kontrolované klinické studie: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Studie Lowance prokázala, že profylaktická léčba valaciklovirem je bezpečná a účinná metoda prevence cytomegalovirových onemocnění po transplantaci ledvin.

Výsledky Egan studie ukazují, že valaciklovir ve vysokých dávkách významně zpomaluje výskyt cytomegalovirové antigenémie a má příznivé účinky na trvání cytomegalovirových infekcí, příznaky a onemocnění ve srovnání s perorálním aciklovirem v nízkých dávkách.

Ljungman studie prokázala, že valaciklovir je významně účinnější než perorální aciklovir ve snižování výskytu cytomegalovirových infekcí ($P < 0,0001$) a bezpečnost perorálního valacikloviru je shodná s perorálním aciklovirem ve vysokých dávkách.

Autoři studie Winston došli k závěru, že perorální valciklovir může být účinnou alternativou k intravenóznímu gancikloviru v profylaxi cytomegalovirového onemocnění po transplantaci kostní dřeně.

Výbor CHMP posoudil výsledky výše uvedených studií a schválil použití valacikloviru v profylaxi cytomegalovirové infekce. Nicméně použití valacikloviru v profylaxi u transplantací by mělo být omezeno na transplantaci orgánů.

Výbor CHMP schvaluje následující znění:

„Valtrex je indikován k profylaxi cytomegalovirové infekce a onemocnění po transplantaci orgánů u dospělých a dospívajících“

Oddíl 4.2 Dávkování a způsob podání

V oddílu 4.2 byly mezi členskými státy rozdíly. V některých členských státech jsou v určitých situacích doporučovány vyšší dávky než v ostatních členských státech.

Herpes labialis

Držitel rozhodnutí o registraci získal v některých členských státech registraci pro používání valacikloviru ve vyšších dávkách a po kratší dobu (2 g dvakrát denně po dobu jednoho dne) k léčbě herpes labialis. (Doporučení pro klinickou praxi Mezinárodní skupiny pro léčbu onemocnění vyvolaných herpetickými viry (IHMF) [Gilbert, 2007]).

Výbor CHMP usoudil, že herpes labialis by neměl být zvláštní léčebnou indikací, nicméně dávkování u herpes labialis může být uvedeno v tomto oddílu. Předložená hlášení ze studií prokázala, že nebyl nalezen žádný další klinický přínos u 2denní léčby oproti léčbě 1denní (Spruance, 2003). Nicméně 1denní podávání valacikloviru nabízí pacientů vhodnou alternativu dávkování ve srovnání s dostupnými lokálními terapiemi a dlouhodobými schémata podávání acikloviru a valacikloviru.

Výbor CHMP schválil následující znění: *„Pro herpes labialis (opary) je valaciklovir v dávce 2000 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne účinnou léčbou u dospělých a dospívajících. Druhou dávku je třeba podávat přibližně 12 hodin (ne dříve než 6 hodin) po první dávce.“*

Porucha funkce ledvin

Některé členské státy přehodnotily na základě bezpečnostních signálů doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin v léčbě herpes zoster.

Výbor CHMP navrhl snížení dávek při poruše funkce ledvin, ale držitel rozhodnutí o registraci zastával názor, že varovaná sdělení týkající se použití u starších pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin, udržování přiměřené hydratace a dodržování doporučeného sníženého dávkování u pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin jsou dostatečná a přiměřená.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž uvedl, že pivotní studie valacikloviru v léčbě infekcí HSV a VZV a při potlačení recidiv HSV měla zařazovací kritéria, která vyloučila většinu pacientů s významnou poruchou ledvin. Kritéria se mezi studiemi lišila, nicméně vyřazovala buď pacienty s hodnotou sérového kreatininu větší než horní limit normálních hodnot ($Scr > ULN$), $Scr > 1.5 \text{ mg/dL}$ ($\sim 133 \text{ uM}$) nebo s clearance kreatininu menší než 35 ml/min . Údaje tedy nebyly dostatečné pro analýzy podskupin týkající se účinnosti a bezpečnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci neměl žádné údaje ukazující, že pacienti s nedostatečnou funkcí ledvin mají zvýšený poměr FK/FD ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin tak, že vyžadují vyšší expozici acikloviru pro srovnatelný léčebný účinek.

Účinnost rozdílných dávek valacikloviru u pacientů se shodnými stupni funkce ledvin nemůže být tedy porovnána.

Výbor CHMP dovodil, že nejsou k dispozici žádné údaje naznačující, že pacienti s nedostatečnou funkcí ledvin potřebují k léčebnému účinku vyšší expozici. Výbor CHMP doporučil v tomto případě

přerušení při 10 ml/min (vedoucí k odhadované expozici 39-63 při <10 ml/min and 43-77 při CLcr 10-30 ml/min).

Výbor CHMP se shodl na snížené dávce při nedostatečné funkci ledvin.

Výbor CHMP požadoval od držitele rozhodnutí o registraci další projednání úpravy navrhované dávky při *nedostatečné funkci ledvin* v jednodenní léčbě *herpes labialis*. Dávka je snížena již o 50 % při CLcrea 30-49 ml/min, zatímco pro infekce varicella zoster, kde je normální dávka v přibližně stejném rozmezí jako dávka navržená pro *herpes labialis*, je dávka snížena o 33 % při CLcrea 30-49 ml/min.

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl odůvodnění úpravy dávkování pro léčbu herpes labialis u pacientů s poruchou funkce ledvin. Byly popsány dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie bezpečnosti a účinnosti na podporu použití valacikloviru v léčbě oparů (herpes labialis). Odhady clearance kreatininu byly mezi terapiemi a mezi dvěma studiemi obdobné.

Volba dávkování pro léčbu oparů byla založena na podávání vysokých dávek valacikloviru v průběhu prodromálního období, směřující k plazmatickým koncentracím přesahujícím *in vitro* IC99, na základě hypotézy, že optimální antivirový účinek bude dosažen díky vysoké systémové expozici během doby, kdy replikace viru dočasně dominuje nad imunitní odpovědí hostitele. V souladu s tím byla hodnocení dávkovacích schémat valacikloviru pro pacienty s nedostatečnou funkcí ledvin primárně odvozena tak, že *maximální koncentrace acikloviru* (C_{max}) se budou přibližovat dávce od 2000 mg dvakrát denně v jednodenním dávkování u pacientů s CLcr od 50 do 120 ml/min. Odhady celkové plochy pod časovou křivkou plazmatické koncentrace acikloviru (AUC) jsou rovněž zvažovány.

Odhady vztahu mezi farmakokinetikou acikloviru a renální funkcí jsou získány od pacientů ze studií P66-01, P66-09 a P66-10, kteří dostávali valaciklovir v dávkách 1000 mg.

Biologická dostupnost valacikloviru se poněkud snižuje se zvyšující se dávkou. Kromě pozměněné farmakokinetiky acikloviru při nedostatečné funkci ledvin je tedy rovněž třeba vzít tento faktor v úvahu při tvorbě úprav dávkování na základě C_{max} a/nebo AUC.

Na základě výsledků ze studie P66-09 byly odhady relativní biologické dostupnosti acikloviru z rozdílných velikostí dávek valacikloviru posouzeny jako nezávislé na funkci ledvin.

Pro navržená schémata dávkování valacikloviru jsou předvídané celkové plochy pod křivkou acikloviru pro pacienty se závažnou poruchou funkcí ledvin větší než ty, které jsou očekávané u pacientů s méně závažnou poruchou funkce ledvin. Primární obavy ohledně bezpečnosti acikloviru se však v první řadě týkají nevratných akutních účinků na ledvině funkce v důsledku možné krystalizace v ledvinných tubulech. Jakkoli jsou vzácné, předpokládá se, že spíše souvisejí s vysokými maximálními koncentracemi než s AUC. Navíc modelové výsledky vybrané pro prognózy C_{max} a AUC byly konzervativní svým poskytnutím vysokých odhadů u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin. Jestliže se očekávané vrcholové koncentrace v této skupině jeví jako blízké spodní hranici rozmezí pro subjekty s CLcr ≥ 50 ml/min a jestliže bude podávána pouze jednotlivá dávka, je zajištění poskytnuto vzhledem k vhodnosti navržených schémat. Je možné očekávat podobnou farmakokinetickou variabilitu (%CV) u C_{max} a AUC pro rozdílné dávky a stupně poškození funkce ledvin.

Výbor CHMP poznamenal, že navrhovaná snížení dávky pro léčbu herpes labialis při nedostatečné funkci ledvin jsou poněkud odlišná od snížení v jiných indikacích, protože dávka je při CLcrea 30-49 ml/min již poloviční i přes relativně nízkou dávku. Pro jiné indikace, kde je normální dávka v dolním rozmezí, se snížení dávky při nedostatečné funkci ledvin neprovádí, dokud není CLcrea pod hodnotou 30 ml/min, jelikož při těchto hladinách expozice není očekávané zvýšení expozice při CLcrea 30-49 ml/min považováno za velké bezpečnostní riziko.

Výbor CHMP si vyžádal odůvodnění navržených dávek pro herpes labialis vzhledem k obavám, že snížení dávky již při CLcrea 49 ml/min může případně vést k poddávkování. Nicméně předložené modelované údaje ukázaly, že C_{max} (doporučené jako důležité pro krátkodobou léčbu herpes labialis) a AUC budou stále dostatečné ve skupině s CLcrea 30-49 ml/min. Je třeba mít na paměti, že modelování je založeno na některých nepříliš silných vazbách, např. C_{max} jako

funkce clearance kreatininu. Přesto však při relativně benigní indikaci může být konzervativní přístup vhodný pro snížení možného bezpečnostního rizika.

Imunokomprimovaní

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že vyšší dávky valacikloviru jsou obvykle doporučovány pro dávkování u imunokomprimovaných pacientů ve vztahu k imunokompetentním pacientům u společné indikace.

Jak bylo vyžadováno výborem CHMP, držitel rozhodnutí o registraci znovu zvážil použití valacikloviru v léčbě herpes zoster u imunokomprimovaných pacientů a přezkoumal pokyny k léčbě. Francouzské pokyny doporučují valaciklovir v dávce 1000 mg třikrát denně s následným pozorným sledováním [Yeni, 2008]. Společnost IDSA (Americká společnost pro infekční onemocnění) doporučuje 1000 mg valacikloviru třikrát denně [Dworkin, 2007] a Evropská konference o infekčních onemocněních při leukémii doporučuje shodné dávkování valacikloviru po dobu nejméně 7 dní [Styczynski, 2009].

CDC tvrdí, že okamžitá antivirová léčba by měla být zavedena u všech imunosuprimovaných pacientů s herpes zoster během 1 týdne po výsevu vyrážky nebo kdykoli před úplnou krustací lézí. Perorálně podávaný valaciklovir v dávce 1000 mg třikrát denně po dobu 7-10 dní je doporučenou léčebnou volbou akutní lokalizované kožní infekce herpes zoster u pacientů s HIV. Pokud jsou kožní léze rozsáhlé nebo pokud je podezření na postižení vnitřních orgánů, je třeba zahájit léčbu intravenózně podávaným aciklovirem a pokračovat, dokud není patrné klinické zlepšení [Balfour, 1983]. Přechod z intravenózní na perorální antivirovou léčbu (pro dokončení 10-14denní léčby) je důvodné, když je ukončena tvorba nových kožních lézí a známky a příznaky viscerální infekce virem varicella zoster (VZV) se zlepšují [CDC, 2009].

Výbor CHMP schválil znění a posoudil dávkování 1000 mg třikrát denně jako přijatelné.

Oddíl 4.3 Kontraindikace

Některé členské státy uvádějí jako další kontraindikaci těhotenství a kojení. Některé členské státy uvádějí jako další kontraindikaci rezistenci na aciklovir.

Držitel rozhodnutí o registraci ponechal odpovídající varovné upozornění v oddílu 4.6 Těhotenství a kojení souhrnu údajů o přípravku sjednoceného v EU. Držitel rozhodnutí o registraci se domníval, že použití valacikloviru v těhotenství by nemělo být kontraindikováno.

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci, jenž posoudil v souladu s aktuálně platnými pokyny, a který přesně vyjadřuje dostupné údaje.

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci nezahrnovat vložení virové rezistence v oddílu 4.3. Virová rezistence se liší od stavů, kdy lék nesmí být podáván z bezpečnostních důvodů a je třeba rozlišit mezi bezpečnostními riziky a sníženou účinností.

Výbor CHMP rovněž schválil kontraindikace týkající se přecitlivělosti na ACV, VACV nebo formy VACV.

Oddíl 4.6 Těhotenství

Úroveň informací je v různých členských státech rozdílná. Je uváděn shodný druh údajů, ale míra konkrétních podrobností se významně liší. Doporučení pro použití rovněž vykazují rozdíly.

Hodnocení přínosů a rizik používání valacikloviru ve specifických indikacích a u jednotlivých těhotných a kojících žen spadá do působnosti ošetřujícího lékaře.

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci uvést v tomto oddílu, že valaciklovir by měl být použit v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy léčby převažují na potenciálními riziky.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl přezkum dostupných informací od uzavření registru těhotenství, jak bylo požadováno. Navíc držitel rozhodnutí o registraci vyhodnotil hlášení o těhotenství a výsledky těhotenství dostupné v jeho celosvětové databázi klinické bezpečnosti. Je obtížné určit rozsah expozice v této populaci. Analýza dostupné literatury neprokázala žádná nová

významná bezpečnostní rizika pro děti nebo matky. Významný podíl vrozených vad popsanych v člancích odpovídal známým vedlejším účinkům intrauterinní cytomegalovirové infekce na plod.

Výbor CHMP shledal nový návrh přijatelným. Nicméně byly doporučeny menší změny v textu, jako například míra získané zkušenosti s valaciklovirem a aciklovirem v těhotenství byla kvantifikována a (stanovena jako omezená nebo průměrná), byly zařazeny historické odpovídající číselné údaje ze závěrečné studijní zprávy o registru těhotenství, aby ilustrovaly dostupné údaje.

Oddíl 4.8 Nežádoucí účinky

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby prokázal všechny navržené frekvence a předložil, s odpovídajícími potvrzujícími údaji, revidovaný oddíl 4.8 v souladu s pokyny souhrnu údajů o přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby se zabýval nežádoucími účinky bez ohledu na statistickou významnost.

Držitel rozhodnutí o registraci přepracoval oddíl 4.8 odpovídajícím způsobem. Pro nežádoucí účinky zjištěné ze spontánních hlášení bude četnost uváděna jako „není známa“, jak bylo vyžadováno. Pro nežádoucí účinky z klinických studií byla kategorie četnosti přiřazena na základě celkového výskytu pozorovaného v klinických studiích.

Držitel rozhodnutí o registraci zařadil, jak bylo požadováno, úvodní ustanovení do oddílu 4.8 pro upřesnění rozsahu vzorku/expozice z klinických studií. Rozsah vzorku databáze klinických studií je založen na údajích shromážděných z pivotních studií s valaciklovirem ve 4 různých indikacích. Tyto studie byly vybrány jako nejlépe vystihující bezpečnostní profil přípravku pro běžnou populaci vystavenou valacikloviru a zahrnují přibližně 5855 pacientů. Těchto 5855 pacientů bylo rozděleno následovně: léčba herpes zoster (n=967); léčba genitálního herpes (n=1160 vysoká dávka a n=1203 nízká dávka); suprese genitálního herpes (n=1009 vysoká dávka a n=269 nízká dávka); léčba oparu (n=609 vysoká dávka a n=638 nízká dávka).

Držitel rozhodnutí o registraci přepočítal, jak bylo požadováno, kategorie četnosti nežádoucích reakcí pro ty reakce určené z údajů z doby po uvedení na trh a vzal v úvahu revidované pokyny k souhrnu údajů o přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci objasnil, že databáze klinických studií, skládající se ze souhrnných údajů klinických studií ve čtyřech indikacích, jak je popsáno výše, byla použita k přepočtu četností nežádoucích reakcí po uvedení přípravku na trh. Výběr studií zařazených do této databáze klinických studií odráží bezpečnostní profil přípravku pro běžnou populaci vystavenou valacikloviru.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil v tabulce odpovědí přepočítané četnosti nežádoucích reakcí pro ty nežádoucí reakce zjištěné z praxe po uvedení na trh a podpůrných analýz. V situacích, kdy je rozdílný výskyt mezi studiemi, byl zvolen nejkonzervativnější přístup, tj. kategorie četnosti byla založena na vyšším výskytu.

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby provedl odhad výskytu rezistence u imunokompetentních a imunokomprimovaných subjektů v klinických studiích, aby byl vložen do perspektivy údajů z doby po uvedení na trh.

Prevalence HSV rezistentních na aciklovir zůstala nízká a stabilní i přes narůstající klinické používání antivirových přípravků zaměřených na herpes viry po dobu bezmála tří dekad. Unikátní kombinace faktorů souvisejících s virem, hostitelem a lékem vysvětluje, proč se rezistence neobjevila v běžné populaci, a také proč používání vacikloviru pravděpodobně nezvýší prevalenci HSV rezistentních na aciklovir.

Rezistence HSV na aciklovir, aktivní metabolit valacikloviru, jak byla stanovena plak-redukčním testem, je nižší než 1 % u imunokompetentních pacientů a přibližně 5-6 % u imunokomprimovaných pacientů. Tyto údaje přinášejí jistotu, že možnost vzniku rezistence nesnížila stanovený profil přínosů a rizik valacikloviru.

Výskyt rezistence na aciklovir je stabilní, nezměnil se po dobu téměř třech desetiletí, kdy je aciklovir k dispozici, a neliší se u léčených pacientů a neléčených subjektů.

Výbor CHMP došel k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci předložil vyčerpávající zprávu o četnosti rezistence u imunokompetentních a imunokomprimovaných jednotlivců v klinických studiích.

Závěr shrnuje, že výskyt HSV rezistentních na aciklovir se významně nezměnil po dobu posledních tří desetiletí. HSV rezistence u imunokompetentních osob je nízká; menší než 1 % a u imunokomprimovaných osob činí přibližně 5-6 %, což je shodně považováno za nízký výskyt. Tato pozorování podporují bezpečnost léčby HSV v obou skupinách, třebaže možnost zvyšování rezistence je třeba neustále sledovat.

Oddíl 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP souhlasil, aby do tohoto oddílu byl vložen odkaz na valaciklovir snižující riziko přenosu genitálního herpes u imunokompetentních dospělých, je-li užíván jako supresivní léčba a kombinován s bezpečnějšími sexuálními praktikami.

Úspěch chemotrapie nebo transplantace je často ohrožen infekcí, během období imunosuprese po léčbě nebo operaci je reaktivace latentních virů obzvláště častá (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001). Výbor CHMP poznamenal, že studie podporující bezpečnost a účinnost používání valacikloviru byly provedeny pouze u pacientů s HIV a většinou u pacientů bez závažné deplece CD4. Nicméně, valaciklovir prokázal účinnost v léčbě herpes labialis (opary), mukositivity způsobené chemoterapií nebo ozařováním, reaktivace HSV po zákrocích v obličeji a herpes gladiatorum.

Další oddíly souhrnu údajů o přípravku

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby vyhodnotil všechny další oddíly souhrnů údajů o přípravku schválených v EU a navrhl vhodné změny v textu tam, kde se vyskytují odlišnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci vzal v úvahu veškerou farmaceutickou prezentaci a všechna dávkování v současné době schválená nejméně v jednom členském státě a navrhl sjednocení souhrnů údajů o přípravku valacikloviru. Definitivní dokumentace byla předložena s ohledem na aktualizované údaje. Výbor CHMP posoudil odpovědi a zdůvodnění předložené držitelem rozhodnutí o registraci jako uspokojivé.

Jak požadoval držitel rozhodnutí o registraci, modul kvality byl rovněž sjednocen.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

– předmětem předložení záležitosti k posouzení byla harmonizace souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Valtrex a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací uvedených v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje valacicloviri hydrochloridum v množství odpovídajícím 250 mg valaciclovirum
Jedna tableta obsahuje valacicloviri hydrochloridum v množství odpovídajícím 500 mg valaciclovirum
Jedna tableta obsahuje valacicloviri hydrochloridum v množství odpovídajícím 1000 mg valaciclovirum

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

250 mg tableta

Bílá, bikonvexní tableta protáhlého tvaru s bílým až téměř bílým jádrem, s modrým potiskem „GX CE7“ na jedné straně.

500 mg tableta

Bílá, bikonvexní tableta protáhlého tvaru s bílým až téměř bílým jádrem, s vyrytým „GX CF1“ na jedné straně.

1000 mg tableta

Bílá, bikonvexní tableta protáhlého tvaru s bílým až téměř bílým jádrem, s čátečnou půlicí rýhou na obou stranách a s modrým potiskem „GX CF2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce virem Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Přípravek Valtrex je indikován k léčbě herpes zoster (pásového oparu) a oční formy herpes zoster u imunokompetentních dospělých osob (viz bod 4.4).

Přípravek Valtrex je indikován k léčbě herpes zoster u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou imunosupresí (viz bod 4.4).

Infekce virem Herpes simplex (HSV)

Přípravek Valtrex je indikován

- k léčbě a prevenci (supresi) kožních a slizničních onemocnění způsobených virem HSV, včetně:
 - léčby iniciálních epizod herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých.
 - léčby recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících, a u imunokompromitovaných dospělých.

- prevence recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých a dospívajících a u imunokompromitovaných dospělých .
- Léčba a prevence recidivujících očních forem infekce virem HSV (viz bod 4.4)

Klinické studie nebyly provedeny u pacientů infikovaných virem HSV a imunokompromitovaných z jiných důvodů než HIV infekcí. (viz bod 5.1).

Cytomegalovirové infekce (CMV):

Přípravek Valtrex je indikován k profylaxi cytomegalovirové infekce a onemocnění po transplantaci orgánů u dospělých a dospívajících (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Infekce virem Varicella zoster (VZV) – herpes zoster a oční formy herpes zoster

Pacienti mají být poučeni, aby zahájili léčbu co nejdříve po stanovení diagnózy herpes zoster. K léčbě zahájené později než 72 hodin po výsevu herpes zoster nejsou k dispozici žádné údaje.

Dospělí s dostatečnou funkcí imunitního systému

Dávka u imunokompetentních pacientů je 1000 mg 3x denně po dobu 7 dnů (3000 mg celková denní dávka). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

Dospělí s poruchou imunitního systému

Dávka u pacientů s poruchou imunitního systému je 1000 mg 3x denně po dobu alespoň 7 dnů (3000 mg celková denní dávka) a po dobu 2 dnů po vytvoření krust. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

U pacientů s poruchou imunitního systému je antivirová léčba doporučena do jednoho týdne od tvorby puchýřků nebo kdykoli před kompletním vytvořením krust.

Léčba infekcí virem Herpes simplex (HSV) u dospělých a dospívajících (≥12let)

Dospělí a dospívající s dostatečnou funkcí imunitního systému (≥12 let)

Přípravek Valtrex se podává v dávce 500 mg 2x denně (1000 mg celková denní dávka). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

Při recidivách má léčba trvat 3 až 5 dnů. Při iniciálních epizodách, které mohou být závažnější, lze léčbu prodloužit až na 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve. U recidivujících infekcí virem HSV by to mělo být nejlépe v prodromálním stadiu, nebo ihned po výskytu prvních objektivních nebo subjektivních příznaků onemocnění. Přípravek Valtrex může zabránit vývoji lézí, zahájí-li se jeho podávání při prvních objektivních nebo subjektivních příznacích recidivy infekčního onemocnění způsobeného virem HSV.

Herpes labialis

Při herpes labialis (opar) je účinná léčba u dospělých i dospívajících 2000 mg valacikloviru 2x denně během jednoho dne. Druhá dávka se užívá přibližně 12 hodin (ne dříve než 6 hodin) po první dávce. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Při použití tohoto režimu dávkování nemá léčba trvat déle jeden den, protože bylo prokázáno, že delší léčba nepřináší již žádný další klinický prospěch. Léčba má být zahájena při prvních příznacích herpes labialis (brnění, svědění nebo pálení).

Dospělí s poruchou imunitního systému

Při léčbě dospělých s poruchou imunitního systému se podává dávka 1000 mg 2x denně po dobu alespoň 5 dnů, podle klinického stavu a závažnosti poruchy imunitního systému pacienta. Při iniciačních epizodách, které mohou být závažnější, lze léčbu prodloužit až na 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Aby bylo dosaženo co nejlepšího klinického výsledku, je třeba léčbu zahájit v průběhu 48 hodin. Doporučuje se pečlivé sledování vývoje lézí.

Prevence recidivujících infekcí virem Herpes simplex (HSV) u dospělých a dospívajících (≥12let)

Dospělí a dospívající s dostatečnou funkční imunitního systému (≥12let)

Přípravek Valtrex se podává v dávce 500 mg jednou denně. U některých pacientů s velmi častými recidivami (≥ 10 recidiv onemocnění během jednoho roku bez léčby) může být prospěšnější podávat denní dávku 500 mg rozděleně ve dvou dílčích dávkách (250 mg 2x denně). Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Léčbu je třeba po 6 až 12 měsících znovu zhodnotit.

Dospělí s poruchou imunitního systému

Přípravek Valtrex se podává v dávce 500 mg 2x denně. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí). Léčbu je třeba po 6 až 12 měsících znovu zhodnotit.

Profylaxe cytomegalovirové infekce (CMV) a onemocnění u dospělých a dospívajících (≥12let)

Dávka přípravku Valtrex je 2000 mg 4x denně. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po transplantaci. Tuto dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz níže Porucha renálních funkcí).

Délka léčby je obvykle 90 dnů, ale u vysoce rizikových pacientů může být nutné její prodloužení.

Zvláštní populace

Děti

Účinnost přípravku Valtrex nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné vzít v úvahu možnost poruchy renálních funkcí, podle které je třeba dávkování upravit (viz níže Porucha renálních funkcí). Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Porucha renálních funkcí

Podávání přípravku Valtrex pacientům s poruchou renálních funkcí je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci. Dávka přípravku Valtrex má být u pacientů s poruchou renálních funkcí snížena, jak ukazuje tabulka 1 níže.

U pacientů, kteří podstupují intermitentní hemodialýzu, je třeba podávat přípravek Valtrex po provedení hemodialýzy. Je třeba častěji monitorovat clearance kreatininu, zvláště během období rychlých změn renálních funkcí, např. ihned po transplantaci ledviny nebo po připojení (engraftment). Dávku přípravku Valtrex je proto třeba upravit.

Porucha jaterních funkcí

Studie hodnotící dávku 1000 mg valacikloviru u dospělých pacientů prokázaly, že u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou (při zachování syntetických jaterních funkcí) není nutná úprava dávky. Farmakokinetické údaje u dospělých pacientů s pokročilou jaterní cirhózou (porucha syntetických jaterních funkcí a průkaz porto-systémového zkratu) nenaznačují na nutnost úpravy dávkování, klinické zkušenosti jsou však omezené. Pro vyšší dávky (4000 mg nebo více denně) viz bod 4.4.

Tabulka 1: ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ PŘI PORUŠE RENÁLNÍCH FUNKCÍ

Terapeutická indikace	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování valacikloviru ^a
Infekce virem Varicella-zoster (VZV)		
<i>Léčba herpes zoster (pásový opar) u imunokompetentních dospělých i u dospělých s poruchou imunitního systému</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 10	1000 mg 3x denně 1000 mg 2x denně 1000 mg jednou denně 500 mg jednou denně
Infekce virem Herpes simplex (HSV)		
<i>Léčba infekce HSV</i>		
- imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30 < 30	500 mg 2x denně 500 mg jednou denně
- dospělí s poruchou imunitního systému	≥ 30 < 30	1000 mg 2x denně 1000 mg jednou denně
<i>Léčba herpes labialis (opar) u imunokompetentních dospělých a dospívajících (alternativa 1 denní režim)</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 < 10	2000 mg 2x během jednoho dne 1000 mg 2x během jednoho dne 500 mg 2x během jednoho dne 500 mg jedna dávka
Prevence infekce virem HSV		
- imunokompetentní dospělí a dospívající	≥ 30 < 30	500 mg jednou denně ^b 250 mg jednou denně
- dospělí s poruchou imunitního systému	≥ 30 < 30	500 mg 2x denně 500 mg jednou denně
Cytomegalovirová infekce (CMV)		
<i>Profylaxe CMV u dospělých a dospívajících po transplantaci solidních orgánů</i>	≥ 75 50 až < 75 25 až < 50 10 až < 25 < 10 nebo při dialýze	2000 mg 4x denně 1500 mg 4x denně 1500 mg 3x denně 1500 mg 2x denně 1500 mg jednou denně

^a U pacientů s intermitentní hemodialýzou je třeba podat dávku v den dialýzy po jejím ukončení.

^b u prevence infekce virem HSV u imunokompetentních subjektů s anamnézou ≥ 10 rekurencí za rok se dosahuje lepších výsledků při dávkování 250 mg 2x denně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na valaciklovir nebo aciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 6.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stav hydratace

U pacientů ohrožených dehydratací, zejména u osob ve vyšším a pokročilém věku, je nutné dbát na zajištění dostatečného příjmu tekutin.

Použití u pacientů s poruchou renálních funkcí a u starších pacientů

Aciklovir je vylučován ledvinami, proto je u pacientů s poruchou renálních funkcí nutné snížení dávky valacikloviru (viz bod 4.2). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení renálních funkcí, proto je nutné u této skupiny pacientů rovněž zvážit snížení dávky. Obě skupiny, jak starší pacienti, tak pacienti s poruchou renálních funkcí, jsou ohroženi zvýšením rizika výskytu neurologických nežádoucích účinků a měli by být pečlivě monitorováni s ohledem na přítomnost těchto příznaků. V hlášených případech byly tyto reakce obecně reverzibilní po ukončení léčby (viz bod 4.8).

Použití vysokých dávek valacikloviru při poruše jaterních funkcí a po transplantaci jater

O použití vysokých dávek valacikloviru (4000 mg nebo více denně) u pacientů s onemocněním jater nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů po transplantaci jater nebyly prováděny žádné zvláštní studie s valacikloviem, proto je třeba těmto pacientům věnovat zvláštní pozornost, pokud jsou jim podávány denní dávky vyšší než 4000 mg.

Použití k léčbě herpes zoster

Klinická odpověď by měla být zvláště u imunokomprimovaných pacientů pečlivě sledována. Podání intravenózní antivirotické léčby by mělo být zváženo, pokud je odpověď na perorální léčbu nedostatečná.

Pacienti s komplikovaným herpes zoster, tj. např. pacienti s viscerálním poškozením, diseminovaným herpes zoster, s motorickými neuropatiemi, encefalopatií a cerebrovaskulárními komplikacemi, mají být léčeni intravenózními antivirotiky.

Pacienti s poruchou imunitního systému s herpes zoster oftalmicus nebo pacienti s vysokým rizikem diseminace onemocnění a zasažením viscerálních orgánů mají být léčeni intravenózními antivirotiky.

Přenos herpes genitalis

Pacientům je třeba doporučit, aby se vyvarovali pohlavního styku v době přítomnosti příznaků onemocnění a to i v případě, když již byla zahájena antivirová léčba. V průběhu preventivní léčby antivirotiky je četnost šíření viru významně snížena. Riziko přenosu však stále přetrvává. Proto je třeba současně s léčbou valacikloviem dodržovat zásady bezpečného pohlavního styku.

Použití u očních forem infekce HSV

U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat klinickou odpověď na léčbu. V případě, kdy není pravděpodobné, že odpověď na perorální léčbu bude dostatečná, je třeba zvážit podávání intravenózních antivirotik.

Použití u infekcí CMV

Údaje o účinnosti valacikloviru u transplantovaných pacientů (~200) s vysokým rizikem CMV onemocnění (např. dárce CMV-pozitivní/příjemce CMV negativní, nebo použití anti-tymocin globulín indukční léčby) ukazují, že valaciklovir může být podán těmto pacientům pouze, pokud bezpečnostní hledisko zabrání užití valgancikloviru, nebo gancikloviru.

Vysoká dávka valacikloviru, jaká je požadována k profylaxi CMV, může vést k častějšímu výskytu nežádoucích účinků, včetně poruch CNS, než které jsou pozorovány při podávání nižších dávek u jiných indikací (viz bod 4.8). Pacienti musí být pečlivě sledováni pro možnost změny funkcí ledvin a podle toho mají být upravené dávky (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinaci valacikloviru s nefrotoickými léčivými přípravky je třeba podávat s opatrností, zvláště u pacientů s poruchou ledvinových funkcí a je nutné pravidelné sledování renálních funkcí. Toto se týká i současné medikace aminoglykosidy, organickými sloučeninami platiny, jodovými kontrastními látkami, methotrexátem, pentamidinem, foscarnetem, cyklosporinem a takrolimem.

Aciklovir je primárně eliminován v nezměněné formě močí prostřednictvím aktivní renální tubulární sekrece. Po podání 1000 mg valacikloviru snižují cimetidin a probenecid renální clearance acikloviru

o přibližně 25 % a zvyšují AUC acikloviru o přibližně 45 % a to pomocí inhibice aktivní renální sekrece acikloviru. Cimetidin a probenecid užívané spolu s valaciklovirem zvyšují AUC acikloviru o přibližně 65 %. Další léčivé přípravky (např. tenofovir), které soupeří o aktivní tubulární sekreci, nebo ji inhibují, mohou, pokud jsou podávány současně, zvyšovat tímto způsobem koncentraci acikloviru. Stejně tak podání valacikloviru může zvyšovat plasmatické koncentrace současně podávaných látek.

Pacientům, kteří jsou vystaveni vyšším dávkám acikloviru z valacikloviru (např. dávkám při léčbě herpes zoster nebo profylaxi CMV), je třeba věnovat zvýšenou pozornost, pokud jsou jim současně podávány léky, které inhibují aktivní renální tubulární sekreci.

Bylo prokázáno, že při společném podávání valacikloviru a mofetil-mykofenolátu (imunosupresivní přípravek používaný u pacientů po transplantaci) dochází ke zvýšení plasmatických AUC acikloviru a inaktivního metabolitu mofetil-mykofenolátu. Při společném podávání stejných léčivých přípravků zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné změny vrcholových koncentrací ani AUC. S užitím této kombinace jsou pouze omezené klinické zkušenosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené množství údajů o užívání valacikloviru a nevelké množství údajů o užívání acikloviru v těhotenství jsou dostupné z registrů těhotných (které dokumentují výsledky u těhotných žen vystavených působení valacikloviru nebo perorálnímu nebo intravenóznímu acikloviru (aktivní metabolit valacikloviru); 111 a 1246 výsledků těhotenství (29 a 756 vystavených v průběhu prvního trimestru těhotenství) a postmarketingová expozice neukazují na žádné malformace ani fetální nebo neonatální toxicitu. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu valacikloviru (viz bod 5.3). Valaciklovir je možné užívat v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky indikované a pokud očekávaný prospěch z léčby převýší možná rizika pro plod.

Kojení

Aciklovir, jako hlavní metabolit valacikloviru, je vylučován do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách se však neočekává žádný vliv valacikloviru na kojeného novorozence nebo kojence, protože dávka požitá dítětem je nižší než 2 % terapeutické dávky intravenózního acikloviru, který se podává k léčbě infekce virem HSV u novorozenců (viz bod 5.2). Během kojení se má valaciklovir užívat pouze s opatrností a pouze v případech, kdy je to klinicky indikované.

Fertilita

Valaciklovir neovlivňuje fertilitu u potkanů, kteří obdrželi perorální dávky. U vysokých parenterálních dávek acikloviru byl pozorován u potkanů a psů výskyt testikulární atrofie a aspermatogee. Humánní studie fertility s valaciklovirem nebyly provedeny, ale u 20 pacientů po 6 měsících denní léčby 400 až 1000 mg acikloviru nebyly zaznamenány žádné změny v počtu spermií, jejich hybnosti ani morfologii.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie vlivu léčby na schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při zvažování schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Valtrex. Z farmakologie léčivé látky nelze předpovídat žádné další škodlivé účinky na takového aktivitu.

4.8 Nežádoucí účinky

Většinu nežádoucích účinků, zaznamenaných alespoň v jedné indikaci u pacientů léčeným přípravkem Valtrex v klinických studiích, tvořila bolest hlavy a nauzea. Další závažnější nežádoucí účinky, jako je

trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom, akutní renální selhání a neurologické poruchy, jsou probrány podrobněji v dalších bodech tohoto textu.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a jejich četnosti.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků se používají následující kategorie frekvencí:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné	$< 1/10\,000$

Pro stanovení kategorií frekvencí nežádoucích účinků byly použity údaje z klinických studií, kde byla prokázána souvislost nežádoucích účinků s podáváním valacikloviru.

Pro nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh, ale nebyly pozorovány v klinických studiích, byla k označení kategorie četností nežádoucích účinků použita ustálená hodnota bodového odhadu („trojčlenka“). Pro nežádoucí účinky, u kterých byla po uvedení přípravku na trh prokázána souvislost s léčbou valaciklovirem, a které byly pozorovány v klinických studiích, byla k hodnocení kategorie frekvencí nežádoucích účinků použita incidence z klinických studií. Databáze bezpečnosti klinických studií zahrnuje 5855 pacientů, kteří v průběhu klinických studií podstoupili léčbu valaciklovirem v mnoha různých indikacích (léčba herpes zoster, léčba/prevence herpes genitalis a léčba herpes labialis).

Údaje z klinických studií

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea

Údaje po uvedení přípravku na trh

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Leukopenie, trombocytopenie

Leukopenie je zaznamenávána převážně u pacientů s poruchou imunitního systému.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaxe

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: Závratě

Méně časté: Zmatenost, halucinace, porucha vědomí, tremor, agitace

Vzácné: Ataxie, dysarthrie, křeče, encefalopatie, kóma, psychotické příznaky.

Neurologické příznaky, které mohou být občas závažné, mohou souviset s encefalopatií a zahrnují zmatenost, agitaci, křeče, halucinace a kóma. Tyto příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou pozorovány u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo s dalšími predisponujícími faktory (viz bod 4.4). U pacientů po transplantaci orgánů, kteří dostávají vyšší dávky přípravku Valtrex z důvodu profylaxe CMV (8000 mg denně), se objevují neurologické reakce častěji ve srovnání s pacienty, kteří dostávají nízkou dávkou, která se používá v jiných indikacích.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: Zvracení, průjem
Méně časté: Bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Reverzibilní zvýšení hodnot jaterních funkčních testů (např. bilirubinu, jaterní enzymy)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Vyrážka včetně fotosenzitivity, pruritus
Méně časté: Kopřivka
Vzácné: Angioedém

Prochy ledvin a močových cest

Méně časté: Bolest ledvin
Vzácné: Porucha renálních funkcí, akutní renální selhání (zvláště u starších pacientů a u pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří dostávají vyšší dávky, než dávky doporučené)

Bolest ledvin může být spojena s renálním selháním.

Byla rovněž zaznamenána intratubulární precipitace krystalů acikloviru v ledvinách. V průběhu léčby je proto potřeba zajistit dostatečný příjem tekutin (viz bod 4.4).

Další informace o zvláštních skupinách pacientů

U dospělých pacientů s těžkou poruchou imunitního systému, zvláště u pacientů s pokročilým onemocněním virem HIV, kteří dostávali vysoké dávky valacikloviru (8000 mg denně) v prodloužených fázích klinických studií, byly zaznamenány případy renální insuficience, mikroangiopatické hemolytické anémie a trombocytopenie (někdy v kombinaci). Tyto nálezy byly též pozorovány u pacientů neléčených valaciklovirem, kteří měli stejné základní nebo současné onemocnění.

4.9 Předávkování

Subjektivní a objektivní příznaky

U pacientů, u kterých došlo k předávkování valaciklovirem, byly hlášeny případy akutního selhání ledvin a neurologické příznaky, včetně zmatenosti, halucinací, agitovanosti, poruch vědomí a kómatu. Může se rovněž objevit nauzea a zvracení. Je třeba se vyvarovat náhodnému předávkování. Mnoho hlášených případů zahrnovalo pacienty s poruchou funkce ledvin a starší pacienty, kteří obdrželi opakovaně vysoké dávky z důvodu nedostatečného snížení dávky.

Léčba

Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na přítomnost známek toxicity. Odstraňování acikloviru z krve významně urychluje hemodialýza, kterou je proto možné v případě symptomatického předávkování využít jako léčebnou alternativu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy
ATC kód: J05A B11

Mechanismus účinku

Antivirotikum valaciklovir je L-valinový ester acikloviru. Aciklovir je analogem purinového (guaninového) nukleosidu.

Valaciklovir se u člověka rychle a téměř úplně přeměňuje na aciklovir a valin, pravděpodobně působením enzymu nazývaného valaciklovirhydroláza.

Aciklovir je specifickým inhibitorem herpetických virů s *in vitro* aktivitou proti virům Herpes simplex (HSV) typu 1 a 2, viru Varicella zoster (VZV), cytomegaloviru (CMV), viru Epstein-Barrové (EBV) a lidskému herpes viru 6 (HHV-6). Aciklovir ihned po své fosforylaci na aktivní trifosfátovou formu inhibuje syntézu DNA herpes viru.

První stupeň fosforylace vyžaduje aktivitu virově specifického enzymu. V případě HSV, VZV a EBV je tímto enzymem virová tymidinkináza (TK), která je přítomna pouze ve virem infikovaných buňkách. U CMV se selektivita dosahuje fosforylací (alespoň částečnou), zprostředkovanou produktem genu fosfotransferázy UL97. Tento požadavek aktivace acikloviru virově specifickým enzymem do značné míry vysvětluje jeho selektivitu.

Proces fosforylace (konverze z monofosfátu na trifosfát) je ukončen buněčnými kinázami. Aciklovir trifosfát kompetitivně inhibuje virovou DNA-polymerázu a zabudování tohoto nukleosidového analogu vede k obligátnímu ukončení řetězce a zastavení syntézy virové DNA, a tím k zablokování replikace viru.

Farmakodynamické vlastnosti

Rezistence na aciklovir je obvykle výsledkem přítomnosti fenotypu s deficitem tymidinkinázy; virus je tak ve značné nevýhodě vůči přirozenému hostiteli. V některých případech byla snížena citlivost na aciklovir popsána jako výsledek drobných změn buď ve virové tymidinkináze, nebo v DNA-polymeráze. Virulence těchto variant připomíná virulenci divokého typu viru.

Rozsáhlé monitorování klinických izolátů HSV a VZV odebraných od pacientů užívajících léčebně nebo profylakticky aciklovir ukázalo, že virus se sníženou citlivostí na aciklovir se u osob s dostatečnou funkcí imunitního systému vyskytuje velmi ojediněle a lze jej zjistit pouze u jedinců s těžkou poruchou funkce imunitního systému, např. u příjemců transplantovaných orgánů nebo kostní dřeně, onkologických pacientů léčených chemoterapií a osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

Klinické studie

Infekce virem Varicella zoster

Přípravek Valtrex urychluje ústup bolesti: snižuje trvání i podíl pacientů s bolestí související s herpes zoster, která zahrnuje akutní bolest a u pacientů starších 50 let rovněž postherpetickou neuralgii. Přípravek Valtrex snižuje riziko očních komplikací herpes ophtalmicus.

Intravenózní léčba je obecně považována za standard léčby herpes zoster u pacientů s poruchou funkce imunitního systému; u určitých pacientů s poruchou funkce imunitního systému však omezené údaje poukazují na klinický prospěch valacikloviru v léčbě infekce virem VZV (herpes zoster), např. u pacientů se solidními tumory, HIV, autoimunitním onemocněním, lymfomem, leukémií a u pacientů po transplantaci kmenových buněk.

Infekce virem Herpes simplex

Valaciklovir je třeba u očních forem infekcí virem HSV podávat v souladu s platnými léčebnými postupy.

Studie léčby valaciklovirem a prevence výskytu herpes genitalis byly provedeny i u pacientů infikovaných současně virem HIV a HSV s mediánem počtu CD4 buněk > 100 buněk/mm³. V prevenci symptomatických recidiv byl valaciklovir v dávce 500 mg 2x denně účinnější než v dávce

1000 mg jednou denně. Valaciklovir podávaný v dávce 1000 mg 2x denně k léčbě recidiv byl srovnatelně účinný jako perorální aciklovir v dávce 200 mg podávané 5x denně při trvání epizody herpes. U pacientů se závažnou imunodeficiencí nebyl valaciklovir hodnocen.

Účinnosti valacikloviru v léčbě dalších kožních infekcí virem HSV byla rovněž zaznamenána. Valaciklovir je účinný v léčbě herpes labialis (opar), mukositivity (která je způsobená chemoterapií nebo radioterapií), reaktivace HSV při vyhlazení vrásek v obličeji (facial resurfacing) a herpes gladiatorum (kontaktní dermatitida). Na základě zkušeností s aciklovirem, valaciklovir je v léčbě erythema multiforme, herpetického ekzému a herpetického panaricia stejně účinný jako aciklovir.

Valaciklovir se osvědčil při snížení rizika přenosu herpes genitalis u imunokompetentních dospělých pacientů, kteří obdrželi supresivní léčbu kombinovanou s bezpečným sexem. Byla provedena dvojité zaslepená kontrolovaná studie u 1 484 heterosexuálních, imunokompetentních dospělých dvojic s rozdílnou infekcí HSV-2. Výsledky ukázaly na významné snížení rizika přenosu: 75 % (symptomaticky získané HSV-2), 50 % (HSV-2 sérokonverze) a 48 % (celkově získaná HSV-2) po valacikloviru ve srovnání s placebem. Mezi jedinci účastnicími se podstudie snížil valaciklovir významně rozsev o 73 % ve srovnání s placebem (pro další informace týkající se snížení přenosu viz bod 4.4).

Cytomegalovirová infekce (viz bod 4.4)

Profylaxe CMV valaciklovirem u pacientů po transplantaci solidních orgánů (ledviny, srdce) snižovala výskyt akutní rejekce štěpu, oportunních infekcí i dalších infekcí herpetickými viry (HSV, VZV). Žádná přímá srovnávací studie proti valacikloviru, které by stanovila optimální léčbu pacientů po transplantaci orgánů, nebyla provedena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Valaciklovir je prodrug acikloviru. Biologická dostupnost acikloviru z valacikloviru je přibližně 3,3 až 5,5násobně vyšší, než jaká byla dříve pozorována u perorálního acikloviru. Po perorálním podání se valaciklovir dobře vstřebává a rychle a téměř úplně se přeměňuje na aciklovir a valin. Tato konverze je pravděpodobně zprostředkována enzymem izolovaným z lidských jater a označovaným jako valaciklovirhydroláza. Biologická dostupnost acikloviru z 1000 mg valacikloviru je 54 % a není snižována jídlem. Farmakokinetika valacikloviru není přímo úměrná dávce. Rychlost a rozsah absorpce klesá se zvyšující se dávkou, což vede k nižšímu než proporcionálnímu zvýšení $C_{\max}$ v celém terapeutickém rozmezí dávek a snížení biologické dostupnosti při dávkách nad 500 mg. Farmakokinetické (PK) parametry acikloviru stanovené po jednorázovém podání dávek 250 až 2000 mg valacikloviru zdravým subjektům s normální renální funkcí jsou znázorněny níže.

PK parametr acikloviru		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
$C_{\max}$	mikrogramy/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$t_{\max}$	hodiny (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.mikrogramy/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ = vrcholová (maximální) plazmatická koncentrace; $t_{\max}$ = průměrný čas dosažení maximální sérové koncentrace; AUC = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC ukazují průměrnou ± standardní odchylku. Hodnota $t_{\max}$ ukazuje medián a rozsah.

Maximální plazmatické koncentrace nezměněného valacikloviru dosahují pouhých 4 % maximálních hladin acikloviru. Lze je zjistit v průměru 30 až 100 minut po podání dávky a 3 hodiny po podání dávky již nejsou měřitelné. Farmakokinetické vlastnosti valacikloviru a acikloviru po jednorázovém podání i po opakovaných dávkách jsou podobné. Herpes zoster, herpes simplex a infekce virem HIV

významně nemění farmakokinetiku valacikloviru ani acikloviru ve srovnání se zdravými dospělými. U příjemců transplantátů užívajících valaciklovir v dávce 2000 mg 4x denně jsou maximální koncentrace acikloviru podobné nebo vyšší než u zdravých dobrovolníků užívajících stejnou dávku. Odhadované denní AUC jsou značně větší.

Distribuce

Vazba valacikloviru na plazmatické proteiny je velmi nízká (15 %). Průnik do CSF, který je stanovený poměrem CSF/plazmatické AUC, je závislý na renálních funkcích a je přibližně 25 % u acikloviru a metabolitu 8-OH-ACV a přibližně 2,5 % u metabolitu CMMG.

Biologická transformace

Po perorálním podání je valaciklovir konvertován na aciklovir a L-valin prostřednictvím metabolismu prvního průchodu střevem a/nebo játry. Aciklovir je v malém rozsahu konvertován na další metabolity 9(karboxymethoxy)methylguanin (CMMG) pomocí alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy a na 8-hydroxy-aciklovir (8-OH-ACV) pomocí aldehydoxidázy. Přibližně 88 % celkové kombinované plazmatické expozice je připisováno acikloviru, 11 % CMMG a 1 % 8-OH-ACV. Ani valaciklovir ani aciklovir nejsou metabolizovány cytochromem P450.

Eliminace

Valaciklovir je vylučován močí, převážně ve formě acikloviru (více než 80 % z podané dávky) a jeho metabolitu CMMG (přibližně 14 % dávky). Metabolit 8-OH-ACV je v moči detekován pouze v malém množství (méně než 2 % dávky). Méně než 1 % podané dávky valacikloviru je vyloučeno močí v nezměněné formě. U pacientů s normálními renálními funkcemi je plazmatický eliminační poločas acikloviru po jednotlivé i opakované dávce valacikloviru přibližně 3 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha renálních funkcí

Eliminace acikloviru koreluje s renálními funkcemi a expozice acikloviru bude vzrůstat při zhoršování poruchy renálních funkcí. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (end-stage renal disease) je průměrný eliminační poločas acikloviru po podání valacikloviru přibližně 14 hodin, v porovnání s přibližně 3 hodinami u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 4.2).

Expozice acikloviru a jeho metabolitů CMMG a 8-OH-ACV v plasmě a cerebrospinálním moku (CSF) byla hodnocena v rovnovážném stavu po podání opakované dávky valacikloviru u 6 pacientů s normálními renálními funkcemi (průměrná clearance kreatininu 111 ml/min, rozmezí 91-144 ml/min), kteří dostávali 2000 mg každých 6 hodin a u 3 pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí (průměrná CL_{cr} 26 ml/min, rozmezí 17-31 ml/min), kteří dostávali 1500 mg každých 12 hodin. V plasmě stejně jako v CSF byla koncentrace acikloviru, CMMG a 8-OH-ACV průměrně 2, 4 resp. 5-6násobně vyšší u závažné poruchy renálních funkcí v porovnání s normálními renálními funkcemi.

Porucha jaterních funkcí

Farmakokinetické údaje naznačují, že při poruše jaterních funkcí klesá rychlost přeměny valacikloviru na aciklovir, ale neklesá její rozsah. Poločas acikloviru není ovlivněn.

Těhotné ženy

Studie farmakokinetiky valacikloviru a acikloviru v průběhu pozdního těhotenství naznačují, že těhotenství neovlivňuje farmakokinetiku valacikloviru.

Přestup do mateřského mléka

Po perorálním podání valacikloviru v dávce 500 mg se maximální koncentrace acikloviru (C_{max}) v mateřském mléce pohybuje v rozmezí od 0,5 do 2,3násobku odpovídajících sérových koncentrací v séru matky. Medián koncentrace acikloviru v mateřském mléce byl 2,24 mikrogramů/ml (9,95 mikromolů/ml). Pokud by byl matce podáván valaciklovir v dávce 500 mg 2x denně, byl by kojenec vystaven denní perorální dávce odpovídající přibližně 0,61 mg/kg/den acikloviru. Eliminační poločas acikloviru z mateřského mléka byl podobný jako ze séra. Nezměněný valaciklovir nebyl detekován v séru matky, mateřském mléce ani v moči kojence.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Perorálně podávaný valaciklovir neovlivnil fertilitu potkaních samců ani samic.

Valaciklovir není teratogenní u potkanů ani u králíků. Valaciklovir je téměř úplně metabolizován na aciklovir. Podkožní aplikace acikloviru v mezinárodně uznávaných testech neměla teratogenní účinky u potkanů ani u králíků. V doplňkových studiích u potkanů byly pozorovány fetální abnormality po podkožních dávkách, které vedly k plazmatickým hladinám 100 mikrogramů/ml (> 10násobně vyšší než 2000 mg jednotlivá dávka valacikloviru u člověka s normálními renálními funkcemi) a k projevům maternální toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Oxid titaničitý
Makrogol
Polysorbát 80 (pouze 500 mg a 1000 mg tablety)
Modrý inkoust brilantní (E 133) (pouze 250 mg a 1000 mg tablety)
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

250 mg tablety, 1000 mg tablety
2 roky

500 mg tablety
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

PVC/Al blistr

250 mg tablety

Balení po 60 tabletách

500 mg tablety

Balení po 10, 30, 42, 90 nebo 112 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

1000 mg tablety

Balení po 21 tabletách

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KARTON****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 250 mg valacikloviru (ve formě valaciklovir-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahované tablety
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP {MM YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITELNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACEV BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP {MM YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTON

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 500 mg valacikloviru (ve formě valaciklovir-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

10 tablet

30 tablet

42 tablet

90 tablet

112 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITELNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplní se národní údaje]

16. INFORMACEV BRAILOVĚ PÍSMU

[doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP {MM YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTON

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 1000 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 1000 mg valacikloviru (ve formě valaciklovir-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety
21 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITELNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACEV BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 1000 mg potahované tablety
[viz Příloha I –doplní se národní údaje]
Valaciklovir

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I –doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP {MM YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
Valtrex a související názvy (viz Příloha I) 1000 mg potahované tablety
valaciclovirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Valtrex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Valtrex užívat
3. Jak se přípravek Valtrex užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Valtrex uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK VALTREX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Valtrex patří do skupiny léků nazývaných antivirotika. Ta účinkují tak, že zabíjejí nebo zastavují růst virů nazývaných Herpes simplex (HSV), Varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV).

Přípravek Valtrex se může užívat k:

- léčbě pásového oparu (u dospělých)
- léčbě kožních infekcí a infekcí genitálií (pohlavních orgánů) způsobených virem HSV (u dospělých a dospívajících nad 12 let). Rovněž pomáhá bránit tomu, aby se tyto infekce znovu vracely.
- léčbě oparu na rtu (u dospělých a dospívajících starších 12 let)
- prevence infekce virem CMV u pacientů po transplantaci orgánů (u dospělých a dospívajících starších 12 let).
- léčbě a prevenci HSV infekce oka

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK VALTREX UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Valtrex

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na valaciclovir nebo aciklovir nebo na kteroukoli další složku přípravku Valtrex (viz bod 6)

Neužívejte přípravek Valtrex, pokud se Vás to týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Valtrex užívat.

Zvláštní opatření při použití přípravku Valtrex je zapotřebí

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Valtrex užívat, pokud:

- máte potíže s ledvinami

- máte potíže s játry
- jste starší 65 let
- Váš imunitní systém je oslabený

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás to týká dříve, než začnete přípravek Valtrex užívat, promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem.

Prevence přenosu oparu na pohlavních orgánech (herpes genitalis) na další osoby

Pokud užíváte přípravek Valtrex k léčbě nebo prevenci přenosu oparu na pohlavních orgánech, nebo pokud jste již někdy v minulosti měl opar na pohlavních orgánech, měl(a) byste i nadále dodržovat zásady bezpečného sexu, včetně užívání kondomů. Toto je důležité z důvodu prevence přenosu infekce na další osoby. Pokud máte na pohlavních orgánech oděrky nebo puchýře, neměl(a) byste mít pohlavní styk.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které ovlivňují funkci ledvin. To jsou: aminoglykosidy, organické sloučeniny platiny, jodové kontrastní látky, methotrexát, pentamidin, foscarnet, cyklosporin, takrolimus, cimetidin a probenecid.

Pokud užíváte přípravek Valtrex k léčbě pásového oparu nebo pokud jste po transplantaci, vždy informujte svého lékaře nebo lékárníka o dalších lécích, které užíváte.

Těhotenství a kojení

Přípravek Valtrex není obvykle v průběhu těhotenství doporučován. Pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná, nebo těhotenství plánujete, neužívejte přípravek Valtrex dříve, než se poradíte se svým lékařem. Váš lékař zváží prospěch z užívání přípravku Valtrex v době, kdy jste těhotná nebo kojíte, oproti jeho rizikům pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Valtrex může způsobit nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řízení.

→ Neříd'te dopravní prostředek, pokud si nejste jistý, že přípravek na Vás negativně nepůsobil.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK VALTREX UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Valtrex přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku, kterou budete užívat, závisí na onemocnění, kvůli kterému Vám byl přípravek Valtrex předepsán. Lékař si o tom s Vámi promluví.

Léčba pásového oparu

- Obvyklá dávka je 1000 mg (jedna 1000 mg tableta nebo dvě 500 mg tablety) 3x denně.
- Přípravek Valtrex se užívá po dobu 7 dnů.

Léčba oparu rtu

- Obvyklá dávka je 2000 mg (dvě 1000 mg tablety nebo čtyři 500 mg tablety) 2x denně.
- Druhá dávka se užívá 12 hodin (ne dříve než 6 hodin) po první dávce.
- Přípravek Valtrex se užívá pouze jeden den (dvě dávky).

Léčba kožních infekcí nebo infekcí genitálií způsobených virem HSV

- Obvyklá dávka je 500 mg (jedna 500 mg tableta nebo dvě 250 mg tablety) 2x denně.

- Při první infekci je třeba užívat přípravek Valtrex po dobu 5 dnů nebo až 10 dnů, pokud tak rozhodne lékař. Při opakující se (rekurentní) infekci je obvyklá délka léčby 3-5 dní.

Prevence opětovného výskytu HSV infekce, pokud jste ji již prodělal(a)

- Obvyklá dávka je jedna 500 mg tableta jednou denně.
- U některých pacientů s častými opakovanými výskyty infekce může být prospěšné užívat jednu 250 mg tabletu 2x denně.
- Přípravek Valtrex se užívá do doby, než lékař léčbu ukončí.

Ukončení infekce CMV (Cytomegalovirus)

- Obvyklá dávka je 2000 mg (dvě 1000 mg tablety nebo čtyři 500 mg tablety) 4x denně.
- Tablety se mají užívat přibližně po 6 hodinách.
- Léčba přípravkem Valtrex se zahajuje obvykle co nejdříve po chirurgickém zákroku.
- Přípravek Valtrex se užívá po dobu přibližně 90 dnů po chirurgickém výkonu, do doby, než lékař léčbu ukončí.

Lékař může dávku přípravku Valtrex upravit, pokud:

- jste starší 65 let
- máte oslabený imunitní systém
- máte potíže s ledvinami

→ Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, řekněte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Valtrex užívat.

Užívání tohoto léku

- Tento lék se užívá ústy.
- Spolkněte celou tabletu a zapijte jí dostatečným množstvím vody.
- Užívejte přípravek Valtrex každý den ve stejnou dobu.
- Užívejte přípravek Valtrex podle pokynů lékaře nebo lékárníka.

Osoby starší 65 let nebo osoby s poruchou funkce ledvin

Je velmi důležité, abyste při užívání přípravku Valtrex pil(a) pravidelně během dne. To napomáhá snížení nežádoucích účinků, které mohou postihnout ledviny nebo nervový systém. Lékař Vás bude pečlivě sledovat s ohledem na přítomnost těchto příznaků. Nežádoucí účinky postihující nervový systém mohou zahrnovat pocit zmatenosti, agitaci, pocit neobvyklé ospalosti nebo malátnosti.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Valtrex, než jste měl(a)

Přípravek Valtrex není obvykle škodlivý, pokud se velké množství neužívá po dobu několika dnů. Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, můžete mít pocit na zvracení, zvracet, nebo být zmatený(á), agitovaný(á) nebo neobvykle ospalý(á). Pokud jste užil(a) příliš mnoho přípravku Valtrex, řekněte to svému lékaři. Vezměte si s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Valtrex

- Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Valtrex, vezměte si ho jakmile si vzpomenete. Pokud se již ale blíží čas další dávky, zapomenutou dávku vynechejte.
- Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Valtrex nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Příznaky, kterým je třeba věnovat zvýšenou pozornost

- závažné alergické reakce (*anafylaxe*). U osob užívajících přípravek Valtrex jsou velmi vzácné. Rychlý rozvoj příznaků zahrnuje:
 - návaly horka, svědivou kožní vyrážku
 - otok rtů, obličeje, krku a hrdla, který způsobuje obtíže s dýcháním (*angioedém*)
 - pokles krevního tlaku, který vede ke kolapsu
 → Pokud se u Vás objeví alergická reakce, přestaňte přípravek Valtrex užívat a okamžitě vyhledejte lékaře.

Velmi časté (postihují více než 1 osobu z 10)

- bolest hlavy

Časté (postihují až 1 osobu z 10)

- pocit na zvracení
- závratě
- zvracení
- průjem
- kožní reakce po vystavení pokožky slunci (*fotosenzitivita*)
- vyrážka

Méně časté (postihují až 1 osobu z 100):

- pocit zmatenosti
- slyšení nebo vidění věcí, které neexistují (*halucinace*)
- pocit malátnosti
- třes
- pocit agitovanosti (rozrušení)

Tyto nežádoucí účinky postihující nervový systém se obvykle objevují u osob s poruchou funkce ledvin, u starších osob nebo u pacientů po transplantaci orgánů, kteří užívají přípravek Valtrex v dávce vyšší než 8 gramů denně. Nežádoucí účinky se obvykle zmírňují, pokud je přípravek Valtrex vysazen nebo podáván v nižší dávce.

Další méně časté nežádoucí účinky:

- pocit zkráceného dechu (*dyspnoe*)
- žaludeční nevolnost
- vyrážka, občas svědivá, kopřivka (*vyrážka*)
- bolest dolní části zad (bolest ledvin)

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- snížení počtu bílých krvinek (*leukopenie*)
- snížení počtu *krevních destiček*, což jsou buňky, které napomáhají srážení krve (*trombocytopenie*)
- zvýšená koncentrace látek tvořených v játrech

Vzácné (postihují až 1 osobu z 1000)

- nestabilita při chůzi a porucha koordinace pohybů (*ataxie*)
- pomalá, nesrozumitelná řeč (*dysartrie*)
- záchvaty (křeče)
- porucha mozkových funkcí (*encefalopatie*)
- porucha vědomí (*kóma*)
- zmatenost, nebo poruchy myšlení

Tyto nežádoucí účinky postihující nerovnováhu systému se obvykle objevují u osob s poruchou funkce ledvin, u starších osob a u pacientů po transplantaci orgánů, kteří užívají přípravek Valtrex v dávkách vyšších než 8 gramů denně. Nežádoucí účinky se obvykle zmírní, pokud je přípravek Valtrex vysazen nebo podáván v nižší dávce.

Další vzácné nežádoucí účinky:

- potíže s ledvinami, kdy je snížena nebo žádná tvorba moči

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK VALTREX UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí
- Přípravek Valtrex nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti (Exp) se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Valtrex obsahuje

- Léčivou látkou je valaciklovirum. Jedna tableta obsahuje 250 mg, 500 mg nebo 1000 mg valacikloviru (ve formě valaciklovir-hydrochloridu).
Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Oxid titaničitý
Makrogol
Polysorbát 80 (pouze 500 mg a 1000 mg tablety)
Modrý inkoust brilantní (E 133) (pouze 250 mg a 1000 mg tablety)
Karnaubský vosk

Jak přípravek Valtrex vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Valtrex jsou baleny v PVC/AL blistrech.

Valtrex tablety 250 mg jsou dodávány v krabičkách obsahujících 60 potahovaných tablet. Tablety jsou bílé, s modrým potiskem „GX CE7“ na jedné straně.

Valtrex tablety 500 mg jsou dodávány v krabičkách obsahujících 10, 30, 42, 90 nebo 112 potahovaných tablet. Tablety jsou bílé, označené „GX CF1“ na jedné straně

Valtrex tablety 1000 mg jsou dodávány v krabičkách obsahujících 21 potahovaných tablet. Tablety jsou bílé, s modrým potiskem „GX CF2“ na jedné straně.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je registrován v členských státech EU pod následujícími názvy:

Rakousko, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Estonsko, Finsko, Německo, Řecko, Island, Irsko, Lotyšsko, Litva, Malta, Norsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovenská republika, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie: Valtrex

Francie, Belgie, Dánsko, Itálie, Lucembursko, Nizozemsko: Zelitrex

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: