

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVEJ(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Østrig	Valtrex 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Østrig	Sandoz GmbH BiochemiestraÙe 10, 6250 Kundl Østrig	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Østrig	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Østrig	Valtrex 500 mg - Filmdabletten	500mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Østrig	Sandoz GmbH BiochemiestraÙe 10, 6250 Kundl Østrig	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmdabletten	500mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Østrig	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Østrig	Valtrex 250 mg - Filmdabletten	250mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Østrig	Sandoz GmbH BiochemiestraÙe 10, 6250 Kundl Østrig	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmdabletten	250mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	Filmovertrukken tabled	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EE</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Bulgarien	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Cypern	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex 500 mg	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Estland	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finland	Valavir	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finland	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrig	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrig	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Frankrig	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrig	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Frankrig	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex S	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex S 250 mg	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grækenland	Valtrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grækenland	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grækenland	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EE</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Letland	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Letland	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holland	Zelitrex 500 mg	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holland	Zelitrex 250 mg	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflares 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflares 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Rumænien	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovakiet	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovenien	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovenien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	1000mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EE</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	1 g	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EE</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Storbritannien	Valtrex	500mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Storbritannien	Valtrex	250mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA**

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN VIDENSKABELIGE VURDERING AF VALTREX OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Valtrex er en oral tablet indeholdende valaciclovir (VACV), som er det esterificerede prodrug af stoffet Aciclovir (ACV), der virker mod herpes.

Aciclovir er en potent og selektiv hæmmer af en række herpesvirus, herunder de humane patogener herpes simplex-virus (HSV), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). Aciclovir hæmmer herpes virus DNA-polymerase. Valaciclovir metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og L-valin via intestinal og hepatisk first-pass-metabolisme. Valaciclovir opnår høj biotilgængelighed af aciclovir, hvilket tillader mindre hyppig dosering.

Valtrex (og tilknyttede navne) er medtaget på den liste over lægemidler, hvis produktresuméer skulle harmoniseres, som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. På grund af de forskellige nationale beslutninger i medlemsstaterne om godkendelse af førnævnte lægemidler (og tilknyttede navne) indgav Europa-Kommissionen meddelelse om en officiel indbringelse af sagen i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF for at løse divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere produktresuméerne i EU. CHMP vedtog den 20. november 2008 en liste med spørgsmål samt tre andre lister med uafklarede spørgsmål.

GlaxoSmithKline aftalte med Det Europæiske Lægemiddelagentur at harmonisere CMC-kvalitetsdata (modul 3) under denne artikel 30-indbringelse. De områder, der er uenighed om, vedrører hovedsageligt punkt 4.1, 4.2, 4.3 og 4.6 i produktresumeeet.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

CHMP drøftede formuleringen af følgende indikationer under hensyntagen til forslagene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH), de eksisterende, nationale produktresuméer og faglig viden:

- 1- Infektioner med varicella zoster (VZV) – herpes zoster
- 2- Infektioner med herpes simplex-virus (HSV)
- 3- Infektioner med cytomegalovirus (CMV)

Indikation 1 Infektioner med varicella zoster-virus (VZV) – herpes zoster

Man blev enig om følgende indikation:

"Valtrex er indiceret til behandling af herpes zoster og zoster ophthalmicus hos immunkompetente voksne.

Valtrex er indiceret til behandling af herpes zoster hos voksne patienter med mild til moderat immunsuppression".

CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at slette *"Valtrex fremmer resolution af smerter... og postherpetisk neuralgi"*, og oplysningerne er flyttet til punkt 5.1.

Med hensyn til forebyggelse af øjenkomplikationer, som findes i nogle medlemsstaters produktresuméer, bemærkede CHMP, at det er en sekundær fordel ved behandling af VZV-infektion, og at denne del af indikationen derfor er dækket af udsagnet i punkt 5.1.

Indikation 2 - Infektioner med herpes simplex-virus (HSV)

I forhold til herpes simplex var der forskelle mellem medlemsstaterne med hensyn til infektionssted og anbefalinger for behandling, suppression eller profylakse.

Behandling af HSV

Indehaveren af markedsføringstilladelsen evaluerede lægemidlet i et klinisk udviklingsprogram bestående af seks undersøgelser med fokus på genital herpes (HSV-2)-infektion med henblik på at bevise sikkerhed og effekt af valaciclovir til behandling af HSV.

Disse undersøgelser viste, at valaciclovir var overlegen i forhold til placebo og/eller lige så effektivt som aciclovir til reduktion af varighed af episoder, virusudskillelse og tid til ophealing af læsioner.

HSV-suppression til reduktion af udbrud (tilbagevendende episoder af genital herpes simplex)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af to undersøgelser (123-026 og 123-037) for at påvise effekt ved suppression af recidiverende genital herpes. Valaciclovir var væsentligt mere effektivt end placebo til at forsinke tid til første recidiv af genital herpes (Patel, 1997, Reitano, 1998). En nylig metaanalyse (Lebrun-Vignes, 2007) gav yderligere data til støtte for denne indikation.

Suppression af genital herpes med henblik på reduktion af transmissionsrisiko

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af undersøgelse HS2AB3009 for at påvise effekten af supprimerende behandling med valaciclovir (500 mg en gang dagligt).

CHMP konkluderede, at indikationen med profylakse af transmission af genital herpes med VACV ikke kan betragtes som selve indikationen, men snarere associeres med behandling af initial og recidiverende genital herpes. Denne oplysning findes i punkt 4.4 i produktresuméet.

Behandling og suppression af HSV-relaterede øjeninfektioner

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af flere undersøgelser for at evaluere effekten af oral aciclovir på HSV-keratitis efter penetrerende keratoplastik (Barney, 1994, van Rooij, 1995, 2003).

De godkendte doser var baseret på komparative estimater af systemisk aciclovireksponering (Weller, 2000). Resultaterne af Weller-undersøgelsen viste, at valaciclovir er sammenligneligt med aciclovir til profylakse af herpeskeratitis under langvarig opfølgning efter operation.

CHMP vurderede, at kun undersøgelser af begrænset størrelse og ukendt kvalitet er rapporteret.

Endvidere er sikkerheden ved potentielt højere intraokulære koncentrationer af aciclovir efter valaciclovir-brug i inficerede øjne ikke tilstrækkeligt belyst. CHMP konkluderede, at den eneste okulære anvendelse, som skal anføres, er *behandling af zoster ophthalmicus*.

CHMP besluttede at inkludere en henvisning til okulær HSV i punkt 5.1. "*Valtrex reducerer risikoen for øjenkomplikationer ved zoster ophthalmicus*".

Infektioner med herpes labialis (HSV-1)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde til støtte for denne indikation to randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser (HS230027 og HS0028) [Spruance, 2003], som evaluerer effekten og sikkerheden af et dosisregime af VACV, 2000 mg 2 gange dagligt i 1 dag sammenlignet med placebo. Ud fra resultaterne af disse to undersøgelser anbefaler International Herpes Management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007] kortvarig højdosisbehandling af herpes labialis som alternativ til andre godkendte regimer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde flere vigtige dokumenter, som beskrev undersøgelse HS230027 og HS230028, og dataanalyser, som understøtter kortvarig højdosisbehandling hos immunkompetente unge og voksne. De indeholder også en klinisk oversigt, som beskriver sikkerhed og virkning i hovedundersøgelserne af effekt. CHMP vedtog, at valaciclovir 2000 mg 2 gange dagligt i 1 dag er en effektiv behandling af herpes labialis hos voksne og unge. CHMP vurderede, at *Herpes labialis* er dækket af indikationen "*Behandling og suppression af HSV-infektioner i hud og slimhinder*", og konkluderede, at den ikke skal specificeres i punkt 4.1 i produktresuméet, men at den korte dosering skal nævnes i punkt 4.2.

CHMP vedtog at fjerne flere mere specifikke indikationsudsagn (dvs. herpes labialis, okulære HSV-infektioner, reduktion af transmission).

Flere indikationer var ikke godkendt i alle medlemsstater, især for *immunkompromitterede* patienter. Sikkerheden og effekten af valaciclovir til behandling af HSV hos immunkompromitterede patienter blev evalueret i undersøgelse 123-008, men der foreligger kun begrænsede data til at påvise effekt og normal dosering af VACV til behandling af HSV hos immunkompromitterede patienter.

HSV-suppression hos patienter med HIV

Undersøgelse 123-007 og HS230018 blev gennemført for at evaluere sikkerheden og effekten af valaciclovir til suppression af recidiverende anogenitale HSV-episoder hos personer med HIV (Conant, 2002).

CHMP godkendte følgende formulering for behandling af herpes simplex-virus:

"Valtrex er indiceret

- til behandling og suppression af HSV-infektioner i hud og slimhinder, herunder*
 - behandling af primær infektion af genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne*
 - behandling af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne*
 - suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge og hos immunkompromitterede voksne.*
- Behandling og suppression af recidiverende HSV-øjeninfektioner*

Indikation 3 Infektioner med cytomegalovirus (CMV)

Profylakse af cytomegalovirus var ikke godkendt i nogle medlemsstater.

Cytomegalovirus er en af de hyppigste årsager til virusassocierede medfødte misdannelser, herunder mental retardering og døvhed, og kan forårsage svære og fatale sygdomme hos immunkompromitterede personer, især knoglemarvstransplanterede (BMT), organtransplanterede og immunsupprimerede patienter som f.eks. patienter med HIV.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemførte to undersøgelser for at fastslå sikkerhed og effekt af VACV sammenlignet med ACV eller placebo til profylakse af CMV-infektioner og sygdomme i transplanteret organ.

Det første var en hovedundersøgelse (undersøgelse 123-012) af nyretransplanterede patienter, og det andet var en mindre undersøgelse (undersøgelse 123-031) af voksne hjertetransplanterede patienter. I undersøgelse 123-012 viser resultaterne, at profylakse med oral VACV hos nyretransplanterede patienter reducerede incidensen af indtræden af CMV-sygdom hos både seropositive og seronegative transplanterede patienter. Resultaterne af undersøgelse 123-031 viste en signifikant difference i tid til udvikling af CMV-antigenæmi og tilsvarende forsinkelser af akut afstødning og færre opportunistiske eller andre herpesinfektioner til fordel for VACV.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af to undersøgelser til støtte for sikkerheden ved anvendelse af VACV (undersøgelse 123-016 og 123-039). Sikkerhedsprofilen for profylaktisk IV-behandling med ganciclovir og oral behandling med VACV var sammenlignelig, og begge svarede til placebogruppens. De rapporterede hændelser (AE'er) var listede hændelser, og der kunne ikke identificeres nye og signifikante sikkerhedssignaler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at valaciclovir gav dokumenteret effekt til profylakse af CMV-infektion og sygdom og påvirkede andre udfald, f.eks. graftafstødning og opportunistiske infektioner, positivt.

CHMP bemærkede, at disse fund ville støtte en yderligere effekt af VACV, selvom dette ikke kan anføres som en primær behandlingsindikation, men kan anføres i punkt 5.1.

CHMP bad også indehaveren af markedsføringstilladelsen om at give forsikringer om, at benefit/risk-forholdet ved valaciclovir kan betragtes som svarende til valganciclovir, der i øjeblikket er udbredt i klinisk praksis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde fire randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser med henblik på at vise sikkerhed og effekt af valaciclovir til profylakse af CMV-sygdom hos transplanterede patienter: Lowance, 1999, Egan, 2002, Ljungman, 2002, Winston, 2003. Resultaterne af Lowance-undersøgelsen viste, at profylaktisk behandling med valaciclovir er en sikker og effektiv måde at forebygge CMV-sygdom på efter nyretransplantation.

Resultaterne af Egan-undersøgelsen viste, at høje doser af valaciclovir signifikant forsinket incidensen af CMV-antigenæmi og har positiv indvirkning på tid til CMV-infektioner, symptomer og sygdom sammenlignet med lav dosis oral aciclovir.

Resultaterne af Ljungman-undersøgelsen viste, at valaciclovir er signifikant mere effektivt end oral aciclovir til at reducere incidensen af CMF-infektion ($P < 0,0001$), og sikkerheden for oral valaciclovir svarede til høj dosis oral aciclovir.

Winston-undersøgelsens forfattere konkluderede, at oral valaciclovir kan være et effektivt alternativ til IV-ganciclovir til profylakse af CMV-sygdom efter knoglemarvstransplantation.

CHMP godkendte i betragtning af ovenstående undersøgelsesresultater anvendelse af valaciclovir til profylakse af CMV-infektion. Anvendelse af valaciclovir til profylakse af transplantat skal dog begrænses til organtransplantater.

CHMP godkender følgende formulering:

“Valtrex er indiceret til profylakse af CMV-infektion og sygdom efter organtransplantation hos voksne og unge”

Punkt 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Der var forskelle mellem medlemsstaterne i punkt 4.2. Nogle medlemsstater anbefaler en højere dosis end andre medlemsstater i konkrete tilfælde.

Herpes labialis

Indehaveren af markedsføringstilladelsen opnåede i nogle medlemsstater godkendelse af anvendelse af valaciclovir ved en højere dosis og med kortere varighed (2 g 2 gange dagligt i 1 dag) til behandling af herpes labialis (Clinical practice recommendation of the International Herpes Management Forum (IHMF) [Gilbert. 2007]).

CHMP vurderede, at herpes labialis ikke skal være en specifik behandlingsindikation, men doseringen til herpes labialis kan nævnes i dette punkt. Undersøgelsesrapporterne har vist, at der ikke fandtes nogen yderligere klinisk gavnlige virkning med 2 dages kontra 1 dags behandling (Spruance, 2003). Regimet med valaciclovir i 1 dag giver dog patienterne et bekvemt doseringsalternativ sammenlignet med tilgængelige topiske behandlinger og længerevarende aciclovir- og valaciclovir-regimer.

CHMP godkendte følgende: *“Til herpes labialis (forkølelsessår) er valaciclovir 2000 mg 2 gange dagligt i 1 dag en effektiv behandling hos voksne og unge. Den anden dosis bør tages ca. 12 timer (tidligst 6 timer) efter den første dosis.”*

Nyreinsufficiens

Nogle medlemsstater har revideret dosisanbefalingerne hos patienter med *nyreinsufficiens* ved behandling af herpes zoster baseret på sikkerhedssignaler.

CHMP foreslog at reducere dosis ved *nyreinsufficiens*, men indehaveren af markedsføringstilladelsen mente, at sikkerhedssætningerne vedrørende ældre og patienter med *nyreinsufficiens*, opretholdelse af tilstrækkelig hydrering og overholdelse af de anbefalede dosisreduktioner for patienter med *nyreinsufficiens* var tilstrækkelige og passende.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte også, at hovedundersøgelserne af valaciclovir til behandling af HSV- og VZV-infektioner og til suppression af recidiverende HSV havde rekrutteringskriterier, som udelukkede de fleste personer med signifikant *nyreinsufficiens*.

Kriterierne varierede i undersøgelserne, men udelukkede personer med serumkreatinin over den øvre grænse for normal ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$) eller med en kreatininclearance på under 35 ml/min . Dataene var derfor utilstrækkelige til undergruppeanalyser af effekt og sikkerhed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen havde ingen data, som indicerede, at patienter med *nyreinsufficiens* har et ændret PK/PD-forhold sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion, således at de ville kræve højere aciclovireksponering for at opnå en sammenlignelig behandlingseffekt.

Derfor kunne effekten af forskellige valaciclovirdoser hos patienter med samme nyrefunktion ikke sammenlignes.

CHMP konkluderede, at der ikke forelå nogen data, som tyder på, at patienter med *nyreinsufficiens* har behov for højere eksponering for at opnå behandlingseffekt. CHMP anbefalede cut-off ved 10

ml/min. i disse tilfælde (resulterende i en estimeret eksponering på 39-63 ved <10 ml/min. og 43-77 ved CLcr 10-30 ml/min.).

CHMP vedtog en reduceret dosis ved nyreinsufficiens.

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at drøfte dosisjustering for *nyreinsufficiens* ved endagsbehandling af *herpes labialis* yderligere. Dosis reduceres allerede med 50 % ved CLcrea 30-49 ml/min., mens dosis ved varicella zoster-infektioner, som har en normal dosis i omtrent samme interval som foreslået for *herpes labialis*, reduceres med 33 % ved CLcrea 30-49 ml/min.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde yderligere begrundelse for dosisjustering ved behandling af *herpes labialis* hos personer med nyreinsufficiens. To randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser af sikkerhed og virkning blev beskrevet til støtte for anvendelse af valaciclovir til behandling af forkølelsessår (*herpes labialis*). Kreatininclearanceestimer var sammenlignelige mellem behandlingerne og mellem de to undersøgelser.

Valg af dosis til behandling af forkølelsessår var baseret på administration af højdosis-valaciclovir under prodrom, og hvor målet var, at plasmakoncentrationerne skulle ligge over *in vitro* IC99, ud fra den hypotese, at optimal antiviral effekt opnås ved høj systemisk eksponering i den tid, hvor den virale replikation midlertidigt dominerer over værtens immunrespons. Evalueringen af valaciclovirdosisregimer for patienter med nyreinsufficiens blev derfor primært udledt, således at *peakkoncentrationer af aciclovir* (C_{max}) ville nærme sig koncentrationerne for endagsdosering på 2000 mg 2 gange dagligt hos personer med CLcr fra 50 til 120 ml/min. Der tages også hensyn til estimer for det samlede areal under aciclovirkoncentration-tid-kurven (AUC).

Skøn over forbindelserne mellem aciclovirs farmakokinetik og nyrefunktion blev indhentet fra personer i undersøgelse P66-01, P66-02, P66-09 og P66-10, som fik valaciclovir i doser på 1000 mg. Aciclovirs biotilgængelighed fra valaciclovir falder noget med stigende dosis. Derfor skal denne faktor, ud over den aciclovirs ændrede farmakokinetik ved nyreinsufficiens, også tages i betragtning ved udvikling af dosisjusteringer baseret på C_{max} og/eller AUC.

Ud fra resultaterne af undersøgelse P66-09 antoges det, at estimerne af relativ biotilgængelighed for aciclovir fra forskellige valaciclovirdosisniveauer var uafhængige af nyrefunktionen.

For de foreslåede valaciclovirdosisregimer er de forventede totale aciclovir-AUC'er for personer med svær nyreinsufficiens større end for de forventede værdier hos personer med mindre svær nyreinsufficiens. De primære betænkeligheder ved sikkerheden med aciclovir vedrører dog hovedsageligt reversible akutte effekter på nyrefunktionen på grund af potentialet for krystallisering i de renale tubuli. Dette er sjældent og menes at være associeret med høje peakkoncentrationer snarere end AUC. Desuden var de modelresultater, som blev udvalgt til forudsigelse af C_{max} og AUC, konservative med hensyn til at give højere estimer for personer med svær nyreinsufficiens. Eftersom de forventede peakkoncentrationer i denne gruppe synes at være tæt på den lave ende af intervallet for personer med CLcr ³ 50 ml/min., og der kun ville blive administreret en enkelt dosis, gives der forsikring for, at de foreslåede regimer er passende. Den farmakokinetiske variabilitet (% CV) i C_{max} og AUC forventes at være sammenlignelige for forskellige doser og grader af nyreinsufficiens.

CHMP bemærkede, at de foreslåede dosisreduktioner for nyreinsufficiens ved behandling af herpes er noget anderledes end for andre indikationer, da dosis allerede halveres ved CLcrea 30-49 ml/min. til trods for den relativt lave dosis. For andre indikationer, hvor den normale dosis er i den lavere ende, reduceres dosis ved nyreinsufficiens først, når CLcrea er under 30 ml/min., da den forventede øgning i eksponering ved CLcrea 30-49 ml/min. ikke anses for at være en stor sikkerhedsrisiko ved disse eksponeringsniveauer.

CHMP bad om begrundelsen for de foreslåede doser til *herpes labialis* på grund af bekymring for, at en dosisreduktion allerede ved CLcrea 49 ml/min. muligvis kunne føre til undereksposering. De fremlagte modeldata viste imidlertid, at C_{max} (som synes vigtig for korttidsbehandling af *herpes labialis*) og AUC stadig vil være tilstrækkelige i gruppen med CLcrea 30-49 ml/min. Man skal huske, at modellen er baseret på nogle ikke særligt stærke relationer, f.eks. C_{max} som funktion

af kreatininclearance. Som følge af den relativt benigne indikation kan en konservativ tilgang ikke desto mindre være passende for at reducere den potentielle sikkerhedsrisiko.

Immunkompromitterede

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet, at der sædvanligvis anbefales højere doser af valaciclovir til immunkompromitterede personer i forhold til immunkompetente personer for samme indikation.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen genovervejede efter CHMP's anmodning anvendelse af valaciclovir til zosterbehandling hos immunkompromitterede patienter og gennemgik retningslinjerne for behandling. De franske retningslinjer anbefaler valaciclovir 1000 mg 3 gange dagligt (TID) med tæt opfølgning [Yeni, 2008]. IDSA (Infectious disease society of America) anbefaler valaciclovir 1000 mg TID [Dworkin, 2007], og European Conference on Infections in Leukemia anbefaler den samme valaciclovirdosis i mindst 7 dage [Styczynski, 2009].

CDC taler for, at der straks skal iværksættes antiviral behandling hos alle immunsupprimerede herpes zoster-patienter inden 1 uge efter indtræden af udslæt eller på et tidspunkt før fuldstændig skorpedannelse på læsioner. Oral valaciclovir 1000 mg TID i 7-10 dage er den anbefalede behandling for akut lokal dermatomal herpes zoster hos HIV-patienter. I tilfælde af omfattende hudlæsioner eller mistanke om organpåvirkning skal IV-aciclovir initieres og fortsættes, indtil klinisk forbedring er evident [Balfour, 1983]. Skift fra IV-aciclovir til oral antiviral behandling (for at gennemføre et 10-14 dages behandlingsforløb) er rimeligt, når dannelse af nye hudlæsioner er ophørt, og tegn og symptomer på organinfektion med VZV er i bedring [CDC, 2009].

CHMP godkendte formuleringen og anså doseringen 1000 mg 3 gange dagligt for acceptabel.

Punkt 4.3 Kontraindikationer

Nogle medlemsstater har en yderligere kontraindikation for graviditet og amning. Nogle medlemsstater har en yderligere kontraindikation for virusresistens over for aciclovir.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bevarede et passende udsagn om forsigtighed i punkt 4.6 Graviditet og amning i det harmoniserede EU-produktresumé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen mente, at anvendelse af valaciclovir under graviditet ikke burde være kontraindiceret.

CHMP godkendte forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, da man mente, at det var i overensstemmelse med gældende retningslinjer og er en nøjagtig afspejling af de foreliggende data.

CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om ikke at inkludere indsættelse af viral resistens i punkt 4.3. Viral resistens adskiller sig fra en tilstand, hvor lægemidlet ikke må gives af sikkerhedsårsager, og der skal skelnes mellem sikkerhedsrisici kontra nedsat effekt.

CHMP godkendte også kontraindikationer vedrørende overfølsomhed over for ACV, VACV eller formuleringer af VACV.

Punkt 4.6 Graviditet

Informationsniveauet er forskelligt i medlemsstaterne. Der præsenteres sammenlignelige data, men det faktuelle detaljeringsniveau varierer betydeligt. Anbefalinger vedrørende brug er også forskellige.

Vurderingen af gavnlig virkning og risici ved anvendelse af valaciclovir til specifikke indikationer og hos specifikke gravide eller ammende kvinder falder inden for den behandlende læges kompetenceområde.

CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om i dette punkt at anføre, at valaciclovir kun bør anvendes under graviditet, hvis den gavnlige virkning ved behandling opvejer risikoen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemførte efter anmodning en gennemgang af de tilgængelige oplysninger siden lukningen af graviditetsregistret. Desuden vurderede indehaveren af

markedsføringstilladelsen rapporter om graviditet og graviditetsudfald, som er tilgængelige i dennes globale kliniske sikkerhedsdatabase. Det er vanskeligt at kvantificere omfanget af eksponering i denne population. Analyser af den publicerede litteratur viste ingen nye signifikante betæneligheder med hensyn til sikkerheden for spædbørn eller mødre. En signifikant andel af de medfødte misdannelser, som er beskrevet i artiklerne, er i overensstemmelse med kendte føtale bivirkninger af intrauterin infektion med CMV.

CHMP fandt det nye forslag acceptabelt. Det blev dog anbefalet at indføre mindre ændringer i teksten, såsom omfanget af den høstede erfaring med valaciclovir og aciclovir under graviditet, hvilket blev kvantificeret (angivet som henholdsvis begrænset eller moderat), og de historiske tilsvarende tal fra den endelige undersøgelsesrapport af graviditetsregistret blev indsat for at illustrere de foreliggende data.

Punkt 4.8 Bivirkninger

CHMP bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at dokumentere alle foreslåede hyppigheder og indlevere et revideret punkt 4.8 i overensstemmelse med produktresumévejledningen sammen med tilstrækkelige støttende data.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at overveje hændelser uanset statistisk signifikans.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen reviderede punkt 4.8 i overensstemmelse hermed. For AE'er, som er identificeret ved spontan rapportering, betegnes hyppigheden efter anmodning som "ikke kendt". For AE'er, som er identificeret via kliniske undersøgelser, er der etableret en hyppighedskategori ud fra den overordnede hyppighed, som er observeret i kliniske undersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen inkluderede efter anmodning et indledende udsagn i punkt 4.8 for at tydeliggøre populationsstørrelse/eksponering fra kliniske undersøgelser.

Populationsstørrelse for den kliniske undersøgelsesdatabase er baseret på puljede data fra hovedundersøgelser af valaciclovir til 4 forskellige indikationer. Disse undersøgelser er udvalgt som de mest repræsentative for produktsikkerhedsprofilen for den almindelige befolkning, som er eksponeret for valaciclovir, og dækker ca. 5855 personer. De 5855 personer består af følgende: behandling af herpes zoster (n=967), behandling af genital herpes (n=1160 høj dosis og n=1203 lav dosis), suppression af genital herpes (n=1009 høj dosis og n=269 lav dosis), behandling af forkølelsessår (n=609 høj dosis og n=638 lav dosis).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen genbereggede efter anmodning bivirkningshyppighedskategorierne (AR) for de bivirkninger, som er identificeret ved data efter markedsføring, for at tage højde for de reviderede retningslinjer for produktresuméet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forklarede, at den kliniske undersøgelsesdatabase, som bestod af puljede kliniske data for fire indikationer som beskrevet ovenfor, blev brugt til at genberegne hyppighederne for AR'er identificeret efter markedsføring. Udvælgelsen af undersøgelserne til denne kliniske undersøgelsesdatabase afspejler produktsikkerhedsprofilen for den almindelige befolkning, som er eksponeret for valaciclovir.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde i en tabel med svardokumenterne de genbereggede AR-hyppigheder for de AR'er, som er identificeret via erfaringerne efter markedsføring, og de støttende analyser. I situationer, hvor der var forskellige incidenser i undersøgelserne, anvendte man den mest konservative tilgang, dvs. hyppighedskategorien blev baseret på den højere incidens.

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at estimere hyppigheden af resistens hos immunkompetente og immunkompromitterede i de kliniske undersøgelser, som skulle perspektiveres i forhold til data efter markedsføring.

Prævalensen af aciclovirresistent HSV er forblevet lav og stabil til trods for en stigning i den kliniske anvendelse af antivirale stoffer rettet mod herpesvirus over næsten tre årtier. En unik kombination af virus-, værts- og lægemiddelrelaterede faktorer forklarer, hvorfor der ikke er udviklet resistens i den almindelige befolkning, og også, hvorfor det er usandsynligt, at anvendelse af valaciclovir vil øge prævalensen af aciclovirresistent HSV.

HSV-resistens over for aciclovir, den aktive metabolit af valaciclovir, som fastslået ved plaque-reduktionsprøve er under 1 % hos immunkompetente personer og ca. 5-6 % hos immunkompromitterede personer. Disse data giver tillid til, at potentialet for udvikling af resistens ikke har mindsket valaciclovirs fastslåede benefit/risk-profil.

Incidensen af aciclovirresistens er stabil, har ikke ændret sig i de næsten tre årtier, hvor aciclovir har været tilgængelig, og er ikke forskellig hos behandlede patienter og ubehandlede personer.

CHMP konkluderede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har indleveret en omfattende begrundelse for hyppigheden af resistens hos immunkompetente og immunkompromitterede personer i de kliniske undersøgelser.

Konklusionen opsummerer, at prævalensen af aciclovirresistent HSV ikke har ændret sig signifikant i de sidste tre årtier. HSV-resistensen hos immunkompetente er lav, mindre end 1 %, og hos immunsupprimerede personer ~5-6 %, hvilket ligeledes betragtes som lavt. Disse observationer understøtter sikkerheden ved behandling af HSV i begge grupper, selvom muligheden for øget resistens hele tiden bør observeres.

Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

CHMP vedtog at indsætte en henvisning til valaciclovir i dette punkt for at mindske risikoen for transmission af genital herpes hos immunkompetente voksne, når det tages som suppresserende behandling og kombineres med sikker sex.

Dels kompromitteres et vellykket resultat af kemoterapi eller transplantation ofte af infektion i immunsupprimeringsperioden efter behandling, dels er en reaktivering af latente virus ved operation særligt almindelig (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

CHMP bemærkede, at de undersøgelser, som understøtter sikker og effektiv anvendelse af valaciclovir, er udført på HIV-patienter alene, og for de fleste patienters vedkommende uden svær CD4-depletering. Valaciclovir viste dog effekt ved behandling af herpes labialis (forkølelsessår), mucositis på grund af kemoterapi eller radioterapi, HSV-reaktivering fra genoplussen i ansigtet og herpes gladiatorum.

Andre punkter i produktresuméet

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at evaluere alle andre punkter i de nationalt godkendte EU-produktresuméer og foreslå passende ændringer i teksten, når der er divergenser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag om harmonisering af valaciclovirproduktresuméerne, hvor der tages højde for hele den farmaceutiske dokumentation og alle doseringer, som er godkendt i mindst en europæisk medlemsstat. Der blev fremlagt specifik dokumentation, som tog højde for opdaterede data.

CHMP fandt svar og begrundelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen tilfredsstillende. Kvalitetsmodulet er efter anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen også harmoniseret.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

– formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,

– produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

har CHMP anbefalet ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Valtrex og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 1.000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg valaciclovir som valaciclovirhydrochlorid.

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg valaciclovir som valaciclovirhydrochlorid.

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1.000 mg valaciclovir som valaciclovirhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

250 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide, bikonvekse, aflange tabletter med en hvid eller offwhite kerne mærket "GX CE7" med blå blæk på den ene side.

500 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide, bikonvekse, aflange tabletter med en hvid eller offwhite kerne mærket "GX CF1" på den ene side.

1.000 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide, bikonvekse, aflange tabletter med en hvid eller offwhite kerne, delekærv på begge sider og mærket "GX CF2" med blå blæk på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

Valtrex er indiceret til behandling af herpes zoster (helvedesild) og zoster ophthalmicus hos immunkompetente voksne (se pkt. 4.4).

Valtrex er indiceret til behandling af herpes zoster hos voksne patienter med mild eller moderat immunsuppression (se pkt. 4.4).

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valtrex er indiceret til

- behandling af og profylakse mod HSV-infektioner i hud og slimhinder, herunder
 - behandling af initial genital herpes hos immunkompetente voksne og unge samt hos immunkompromitterede voksne.
 - behandling af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge, samt hos immunkompromitterede voksne.

- forebyggelse af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne og unge, samt hos immunkompromitterede voksne.
- behandling af og profylakse mod recidiverende okulære HSV-infektioner (se pkt. 4.4).

Der er kun udført kliniske studier hos HSV-inficerede patienter, der er immunkompromitterede på grund af hiv-infektion (se pkt. 5.1).

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner:

Valtrex er indiceret til profylakse mod CMV-infektion og -sygdom efter organtransplantation hos voksne og unge (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster og zoster ophthalmicus

Patienter skal rådes til at indlede behandlingen så tidligt som muligt, efter diagnosen herpes zoster er stillet. Der er ingen data for behandling, der er påbegyndt mere end 72 timer efter udbrud af zosterudslæt.

Immunkompetente voksne

Dosis til immunkompetente patienter er 1.000 mg 3 gange daglig i 7 dage (total daglig dosis 3.000 mg). Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Immunkompromitterede voksne

Dosis til immunkompromitterede patienter er 1.000 mg 3 gange daglig i mindst 7 dage (total daglig dosis 3.000 mg) og indtil 3 dage efter skorpedannelse på læsioner. Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Hos immunkompromitterede patienter anbefales antiviral behandling inden for en uge efter dannelse af vesikler eller på et hvilket som helst tidspunkt før fuldstændig skorpedannelse på læsioner.

Behandling af herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Dosis er 500 mg Valtrex 2 gange daglig (total daglig dosis 1.000 mg). Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Ved recidiverende episoder skal der behandles i 3 til 5 dage. Ved initiale episoder, som kan være mere voldsomme, skal behandlingsvarigheden muligvis forlænges til 10 dage. Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt. Ved recidiverende episoder af herpes simplex skal behandlingen ideelt påbegyndes i den prodromale periode eller umiddelbart efter fremkomst af de første tegn eller symptomer. Valtrex kan forhindre udvikling af læsioner, når det tages ved de første tegn og symptomer på en recidiverende HSV-infektion.

Herpes labialis

Til herpes labialis (forkølelsessår) er 2.000 mg valaciclovir 2 gange daglig i 1 dag effektiv behandling hos voksne og unge. Den anden dosis bør tages ca. 12 timer (tidligst 6 timer) efter den første dosis. Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor). Når dette doseringsregime anvendes, bør behandlingen ikke fortsætte i mere end 1 dag, da dette ikke har vist yderligere kliniske fordele. Behandlingen skal påbegyndes ved de allerførste symptomer på forkølelsessår (f.eks. prikken, kløe eller brænden).

Immunkompromitterede voksne

Til behandling af HSV-infektion hos immunkompromitterede voksne er dosis 1.000 mg 2 gange daglig i mindst 5 dage efter vurdering af sværhedsgraden af den kliniske tilstand og patientens

immunologiske status. Ved initiale episoder, som kan være mere voldsomme, skal behandlingsvarigheden muligvis forlænges til 10 dage. Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt. Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor). For at opnå maksimalt klinisk udbytte skal behandlingen påbegyndes inden for 48 timer. Omhyggelig monitorering af udvikling af læsionen tilrådes.

Profylakse mod recidiverende herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos voksne og unge (≥ 12 år)

Immunkompetente voksne og unge (≥ 12 år)

Dosis er 500 mg Valtrex 1 gang daglig. Nogle patienter med meget hyppige recidiver (≥ 10 pr. år uden behandling) kan opnå en yderligere fordel ved at dele den daglige dosis på 500 mg i to doser (250 mg 2 gange daglig). Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor). Behandlingen skal revurderes efter 6-12 måneders behandling.

Immunkompromitterede voksne

Dosis er 500 mg Valtrex 2 gange daglig. Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor). Behandlingen skal revurderes efter 6-12 måneders behandling.

Profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-infektion og -sygdom hos voksne og unge (≥ 12 år)

Dosis er 2.000 mg Valtrex 4 gange daglig, og behandling skal indledes så hurtigt som muligt efter transplantationen. Denne dosis skal reduceres i forhold til kreatininclearance (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor).

Behandlingsvarigheden er sædvanligvis 90 dage, men det kan være nødvendigt at forlænge denne hos højrisiko-patienter.

Særlige patientpopulationer

Børn

Virkningen af Valtrex hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt.

Ældre

Muligheden for nedsat nyrefunktion skal overvejes, og dosis skal justeres i overensstemmelse hermed (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor). Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af Valtrex til patienter med nedsat nyrefunktion. Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes. Dosis af Valtrex skal reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion som vist i tabel 1 nedenfor.

Hos patienter i intermitterende hæmodialyse skal dosis af Valtrex gives, efter hæmodialysen er gennemført. Kreatininclearance skal monitoreres hyppigt, særligt i perioder hvor nyrefunktionen ændrer sig hurtigt, f.eks. umiddelbart efter nyretransplantation eller engraftment. Dosis af Valtrex skal justeres i overensstemmelse hermed.

Nedsat leverfunktion

Studier med en dosis på 1.000 mg valaciclovir til voksne patienter viser, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let eller moderat cirrose (leversyntesefunktion opretholdt). Farmakokinetiske data hos voksne patienter med fremskreden cirrose (nedsat hepatisk syntese og tegn på portosystemisk shunt) indikerer ikke, at der er behov for dosisjustering, men den kliniske erfaring er begrænset. Se pkt. 4.4 for højere doser (4.000 mg eller mere om dagen).

Tabel 1: DOSISJUSTERING VED NEDSAT NYREFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatinin-clearance (ml/min)	Valaciclovir dosering ^a
Varicella zoster virus (VZV)-infektioner		
<i>Behandling af herpes zoster (helvedesild) hos immunkompetente og immunkompromitterede voksne</i>	≥ 50 30 til 49 10 til 29 10	1.000 mg 3 gange daglig 1.000 mg 2 gange daglig 1.000 mg 1 gang daglig 500 mg 1 gang daglig
Herpes simplex virus (HSV)-infektioner		
<i>Behandling af HSV-infektioner</i>		
- immunkompetente voksne og unge	≥ 30 < 30	500 mg 2 gange daglig 500 mg 1 gang daglig
- immunkompromitterede voksne	≥ 30 < 30	1.000 mg 2 gange daglig 1.000 mg 1 gang daglig
<i>Behandling af herpes labialis (forkølelsessår) hos immunkompetente voksne og unge (alternativt endagsbehandlingsregime)</i>	≥ 50 30 til 49 10 til 29 < 10	2.000 mg 2 gange på samme dag 1.000 mg 2 gange på samme dag 500 mg 2 gange på samme dag 500 mg som enkeltdosis
<i>Profylakse mod HSV-infektioner</i>		
- immunkompetente voksne og unge	≥ 30 < 30	500 mg 1 gang daglig ^b 250 mg 1 gang daglig
- immunkompromitterede voksne	≥ 30 < 30	500 mg 2 gange daglig 500 mg 1 gang daglig
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV-profylakse hos organtransplanterede voksne og unge</i>	≥ 75 50 til < 75 25 til < 50 10 til < 25 < 10 eller i dialyse	2.000 mg 4 gange daglig 1.500 mg 4 gange daglig 1.500 mg 3 gange daglig 1.500 mg 2 gange daglig 1.500 mg 1 gang daglig

^a Hos patienter i intermitterende hæmodialyse skal dosis på dialysedage gives efter dialysen.

^b Immunkompetente patienter, som har haft ≥ 10 udbrud pr. år, opnår muligvis bedre resultater med 250 mg to gange daglig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for valaciclovir, aciclovir eller et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hydreringsstatus

Det skal sikres, at patienter med risiko for dehydrering, især ældre, får tilstrækkelig væske.

Patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter

Aciclovir udskilles gennem nyrerne, og dosis af valaciclovir skal derfor reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, og hos denne gruppe patienter skal det derfor overvejes, om der er behov for dosisreduktion. Både ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion har øget risiko for udvikling af neurologiske bivirkninger og skal derfor overvåges nøje med henblik på tegn herpå. I de rapporterede tilfælde var disse bivirkninger generelt reversible ved behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Anvendelse af højere doser valaciclovir hos patienter med nedsat leverfunktion samt efter levertransplantation

Der er ingen data for anvendelse af højere doser valaciclovir (4.000 mg eller mere om dagen) til patienter med leversygdom. Der er ikke udført specifikke studier med valaciclovir i forbindelse med levertransplantation, og der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives højere doser end 4.000 mg daglig til disse patienter.

Anvendelse ved zoster-behandling

Det kliniske respons bør monitoreres tæt, især hos immunkompromitterede patienter. Intravenøs antiviral behandling bør overvejes, når respons på oral behandling anses for at være utilstrækkeligt.

Intravenøs antiviral behandling bør anvendes til patienter med kompliceret herpes zoster, dvs. patienter med visceral involvering, dissemineret zoster, motoriske neuropatier, encefalitis og cerebrovaskulære komplikationer.

Intravenøs antiviral behandling bør også anvendes til immunkompromitterede patienter med zoster ophthalmicus og til patienter med høj risiko for sygdomsdisseminering og visceral organinvolvering.

Overførsel af genital herpes

Patienter bør rådes til at undgå samleje, når der er symptomer til stede, også selvom antiviral behandling er påbegyndt. Hyppigheden af viral smitte er markant nedsat under forebyggende antiviral behandling, men der er dog stadig risiko for overførsel. Derfor anbefales det, at patienter, i tillæg til behandling med valaciclovir, beskytter sig mod seksuelt overførbare sygdomme.

Anvendelse ved okulære HSV-infektioner

Det kliniske respons skal monitoreres tæt hos disse patienter. Intravenøs antiviral behandling bør overvejes, hvis respons på oral behandling anses for at være utilstrækkeligt.

Anvendelse ved CVM-infektioner

Data om valaciclovirs virkning hos transplanterede patienter (~ 200) med høj risiko for udvikling af CMV-sygdom (f.eks. ved CMV-positiv donor, CMV-negativ modtager eller ved anvendelse af anti-thymocytglobulin-induktionsbehandling) indikerer, at valaciclovir kun bør anvendes hos de patienter, hvor sikkerhedshensyn udelukker anvendelse af valganciclovir eller ganciclovir.

Høje doser af valaciclovir, som er påkrævet ved CMV-profylakse, kan resultere i hyppigere bivirkninger, herunder CNS-abnormaliteter, i forhold til det, der observeres ved lavere doser administreret ved andre indikationer (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres tæt for ændringer i nyrefunktion, og dosis skal justeres i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal udvises forsigtighed ved kombination af valaciclovir med nefrotoksiske lægemidler, særligt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og regelmæssig monitorering af nyrefunktionen er påkrævet. Dette omfatter samtidig administration af aminoglykosider, organiske platinforbindelser, ioderede kontrastmidler, methotrexat, pentamidin, foscarnet, ciclosporin og tacrolimus.

Aciclovir elimineres primært uomdannet i urinen via aktiv renal tubulær sekretion. Ved administration af 1.000 mg valaciclovir reducerer cimetidin og probenecid den renale clearance af aciclovir og øger AUC for aciclovir med henholdsvis 25 % og 45 % ved at hæmme den aktive renale sekretion af aciclovir. AUC for aciclovir øges med ca. 65 %, når cimetidin og probenecid administreres sammen med valaciclovir. Samtidig administration af andre lægemidler (herunder tenofovir), der kompetitivt hæmmer den aktive renale tubulære sekretion, kan muligvis øge koncentrationen af aciclovir via denne mekanisme. På samme måde kan administration af valaciclovir muligvis øge plasmakoncentrationen af andet samtidigt administreret lægemiddel.

Hos patienter, der bliver eksponeret for større påvirkning af aciclovir fra valaciclovir (f.eks. ved doser anvendt til behandling af zoster eller ved CMV-profylakse), skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, som hæmmer den aktive renale tubulære sekretion.

Ved samtidig behandling med mycophenolatmofetil (immunsupprimerende stof, der anvendes til transplanterede patienter) og aciclovir, er der set stigninger i plasma-AUC af aciclovir og den inaktive metabolit af mycophenolatmofetil. Der er ikke set ændringer i de maksimale koncentrationer eller AUC ved samtidig behandling med valaciclovir og mycophenolatmofetil hos raske forsøgspersoner. Klinisk erfaring med denne kombinationsbehandling er begrænset.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes utilstrækkelige data fra anvendelse af valaciclovir og en moderat mængde data fra anvendelse af aciclovir til gravide kvinder. Disse data stammer fra graviditetsregistre (som har dokumenterede resultater af graviditeter hos kvinder eksponeret for valaciclovir eller for aciclovir (den aktive metabolit af valaciclovir) givet oralt eller intravenøst); 111 og 1.246 udfald (henholdsvis 29 og 756 eksponeret i det første trimester af graviditeten) samt erfaringer gjort efter markedsføring indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Dyreforsøg med valaciclovir viser ingen reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Valaciclovir bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de mulige risici.

Amning

Aciclovir, den væsentligste valaciclovirmetabolit, udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af valaciclovir forventes der dog ingen påvirkning af det ammede nyfødte barn eller spædbarn, idet barnet indtager mindre end 2 % af den terapeutiske dosis ved intravenøs aciclovirbehandling af neonatal herpes (se pkt. 5.2). Valaciclovir bør anvendes med forsigtighed under amning, og kun når det er klinisk indiceret.

Fertilitet

Valaciclovir påvirkede ikke fertiliteten hos rotter ved oral administration. Ved høje parenterale aciclovirdoser blev der observeret testikelatrofi og aspermatogenese hos rotter og hunde. Der er ikke udført humane fertilitetsstudier med valaciclovir, men der blev ikke rapporteret ændringer i sædkvalitet, motilitet eller morfologi hos 20 patienter efter 6 måneders behandling med 400-1.000 mg aciclovir dagligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Valtrex skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes. En påvirkning af sådanne aktiviteter kan ikke forudsiges ud fra farmakologien af det aktive stof.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger observeret ved mindst en indikation hos patienter i behandling med Valtrex i kliniske studier var hovedpine og kvalme. Mere alvorlige bivirkninger såsom trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk-uræmisk syndrom, akut nyresvigt og neurologiske lidelser omtales i detaljer i andre afsnit af produktinformationen.

Bivirkninger er angivet nedenfor efter systemorganklasse og frekvens.

Følgende hyppigheder anvendes til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden	$< 1/10.000$

Data fra kliniske studier er anvendt til at klassificere hyppigheden af bivirkninger, hvis der i studierne var evidens for en forbindelse med valaciclovir.

For bivirkninger identificeret efter markedsføring, men ikke observeret under kliniske studier, er den mest konservative værdi for punktestimatet anvendt ("rule of three") til bestemmelse af bivirkningshyppighed. For bivirkninger associeret med valaciclovir observeret efter markedsføring og under kliniske studier er studieincidens anvendt til bestemmelse af bivirkningsfrekvensen. Sikkerhedsdatabasen for kliniske studier er baseret på 5.855 patienter eksponeret for valaciclovir under kliniske studier, dækkende over flere indikationer (behandling af herpes zoster, behandling af/profylakse mod genital herpes samt behandling af forkølelsessår).

Data fra kliniske studier

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Kvalme

Data fra rapporter efter markedsføring

Blod og lymfesystem

Ikke almindelige: Leukopeni, trombocytopeni

Leukopeni ses hovedsageligt hos immunkompromitterede patienter.

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaksi

Psykiske forstyrrelser og nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Ikke almindelige: Konfusion, hallucinationer, nedsat bevidsthed, tremor, agitation

Sjældne: Ataksi, dysartri, kramper, encefalopati, koma, psykotiske symptomer.

Neurologiske lidelser, undertiden alvorlige, kan være forbundet med encefalopati og inkludere konfusion, agitation, kramper, hallucinationer og koma. Disse bivirkninger er generelt reversible og ses normalt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med andre prædisponerende faktorer (se pkt. 4.4). Hos organtransplanterede patienter, der får store doser Valtrex (8.000 mg daglig) som CMV-profylakse, er neurologiske reaktioner hyppigere end ved lavere doser anvendt ved andre indikationer.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Mave-tarmkanalen

Almindelige: Opkastning, diarré

Ikke almindelig: Abdominalt ubehag

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Reversible stigninger i leverfunktionstest (f.eks. bilirubin, leverenzymmer)

Hud og subkutant væv

Almindelige:	Udslæt inkl. lysfølsomhed, pruritus
Ikke almindelig:	Urticaria
Sjælden:	Angioødem

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nyresmerter
Sjældne:	Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt (især hos ældre patienter eller patienter med nedsat nyrefunktion, der får højere doser end de anbefalede)

Nyresmerter kan være associeret med nyresvigt.

Der er set tilfælde af intratubulær udfældning af aciclovirkrystaller i nyrerne. Tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes under behandlingen (se pkt. 4.4).

Yderligere information om særlige patientpopulationer

I kliniske studier er der set tilfælde af nyreinsufficiens, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi og trombocytopeni (i visse tilfælde samtidig) hos svært immunkompromitterede voksne patienter, særligt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, som får høje doser valaciclovir (8.000 mg daglig) i længere perioder. Dette er også observeret hos patienter, som ikke var i behandling med valaciclovir, men som havde samme underliggende eller samstemmende lidelser.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er rapporteret akut nyresvigt og neurologiske symptomer, herunder konfusion, hallucinationer, agitation, nedsat bevidsthed og koma hos patienter, der fik overdoser af valaciclovir. Kvalme og opkastning kan også forekomme. Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet overdosering. Mange af de rapporterede tilfælde omfattede patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter, der fik gentagne overdoser pga. manglende dosisreduktion.

Behandling

Patienter bør observeres nøje for tegn på toksicitet. Hæmodialyse øger signifikant eliminationen af aciclovir fra blodet og kan derfor være en behandlingsmulighed i tilfælde af symptomatisk overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, nukleosider og nukleotider ekskl. revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB11.

Virkningsmekanisme

Valaciclovir, et antiviralt middel, er en L-valinester af aciclovir. Aciclovir er en purin (guanin) nukleosidanalogue.

Valaciclovir omdannes hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valin, sandsynligvis af enzymet valaciclovirhydrolase.

Aciclovir er en specifik hæmmer af herpesvirus med *in vitro* aktivitet mod herpes simplex virus (HSV) type 1 og type 2, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus

(EBV) og human herpes virus 6 (HHV-6). Aciclovir hæmmer herpesvirus-DNA-syntesen, efter at aciclovir er blevet fosforyleret til det aktive aciclovirtriphosphat.

Det første trin i fosforylering kræver tilstedeværelse af et virusspecifikt enzym. Ved HSV-, VZV- og EBV-infektion er dette enzym viral thymidinkinase (TK), som kun er til stede i virusinficerede celler. Denne selektivitet opretholdes ved CMV-infektion, hvor fosforylering i hvert fald delvist, medieres af fosfotransferase-genproduktet af UL97. Dette krav om aktivering af aciclovir ved hjælp af et virusspecifikt enzym forklarer i høj grad dets selektivitet.

Fosforyleringsprocessen afsluttes (omdannelsen fra mono- til triphosphat) ved hjælp af cellulære kinaser. Aciclovirtriphosphat hæmmer kompetitivt virus-DNA-polymerasen. Inkorporering af denne nukleosid analog resulterer i obligat afslutning af kæden, hvorved DNA-syntesen stoppes, og virusreplikationen blokeres.

Farmakodynamik

Resistens over for aciclovir skyldes normalt en virusfænotype, der mangler thymidinkinase, og som vil have nedsat virulens i værtsorganismen. Nedsat sensitivitet over for aciclovir er blevet beskrevet som resultat af minimale ændringer i enten virus-thymidinkinase eller -DNA-polymerase. Virulensen af disse varianter minder om vild-typens.

Monitorering af kliniske HSV- og VZV-isolater fra patienter, som er i aciclovirbehandling eller -profylakse viser, at virus med nedsat sensitivitet over for aciclovir er ekstremt sjældne hos immunkompetente patienter og findes sporadisk hos svært immunkompromitterede patienter, f.eks. efter organ- eller knoglemarvstransplantation, hos patienter i kemoterapi for malign sygdom samt hos hiv-inficerede.

Kliniske studier

Varicella zoster virusinfektion

Valtrex fremskynder smertelindring: Valtrex reducerer varigheden af og andelen af patienter med zosterassocierede smerter, hvilket omfatter akut neuralgi og hos patienter over 50 år desuden post-herpetisk neuralgi. Valtrex nedsætter risikoen for okulære komplikationer ved zoster ophthalmicus.

Intravenøs behandling anses generelt for værende standardbehandling af zoster hos immunkompromitterede patienter. Begrænsede data indikerer dog klinisk fordel ved valaciclovir til behandling af VZV-infektion (herpes zoster) hos visse immunkompromitterede patienter, herunder patienter med solide, maligne tumorer i organerne, hiv, autoimmun sygdom, lymfom og leukæmi samt stamcelletransplanterede patienter.

Herpes simplex virusinfektion

Ved okulære HSV-infektioner bør valaciclovir gives i overensstemmelse med gældende retningslinjer for behandling.

Der er udført studier med valaciclovir omhandlende behandling af og profylakse mod genital herpes hos patienter, der samtidig er inficeret med hiv og HSV. Disse patienter havde et gennemsnitligt CD4-tal på mere end 100 celler/mm³. Valaciclovir 500 mg to gange daglig hæmmede i højere grad symptomatiske recidiver end 1.000 mg en gang daglig. Til recidivbehandling var 1.000 mg valaciclovir 2 gange daglig sammenlignelig (i forhold til varigheden af herpesepisoder) med 200 mg oralt aciclovir 5 gange daglig. Valaciclovir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat immunforsvar.

Virkningen af valaciclovir til behandling af andre HSV-hudinfektioner er dokumenteret. Valaciclovir er vist effektivt i behandlingen af herpes labialis (forkølelsessår), mucositis pga. kemoterapi eller stråleterapi, HSV-reakivering efter ansigtskorrektion samt herpes gladiatorum. Baseret på tidligere

erfaringer med aciclovir synes valaciclovir at være lige så effektivt som aciclovir til behandling af erythema multiforme, eczema herpeticum og herpetisk whitlow.

Det er vist, at valaciclovir nedsætter risikoen for overførsel af genital herpes hos immunkompetente voksne, når det tages profylaktisk og ved samtidig anvendelse af "sikker sex"-procedurer. Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført med 1.484 heteroseksuelle immunkompetente voksne par discordante for HSV-2-infektion. Resultater fra studiet viste signifikant nedsat risiko for smitteoverførsel: 75 % (symptomatisk erhvervet HSV-2-infektion), 50 % (HSV-2 med serokonversion) og 48 % (total erhvervet HSV-2-infektion) for valaciclovir sammenlignet med placebo. Hos patienter med virusspredning, der deltog i et sub-studie, reducerede valaciclovir spredning signifikant med 73 % sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om reduktion af overførsel).

Cytomegalovirusinfektion (se pkt. 4.4)

CMV-profylakse med valaciclovir reducerer forekomsten af akut afstødning af transplantat, opportunistiske infektioner og andre herpes virusinfektioner (HSV, VZV) hos organtransplanterede patienter (nyrer, hjerte). Der er ikke udført studier med direkte sammenligning med valganciclovir med det formål at definere den optimale behandling af organtransplanterede patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Valaciclovir er et prodrug af aciclovir. Biotilgængeligheden af aciclovir fra valaciclovir er omkring 3,3 til 5,5 gange større end den historisk observerede biotilgængelighed af oral aciclovir. Efter oral administration absorberes valaciclovir godt og omdannes hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir og valin. Omdannelsen er sandsynligvis medieret af valaciclovirhydrolase, et enzym isoleret fra human lever. Biotilgængeligheden af aciclovir fra 1.000 mg valaciclovir er 54 % og påvirkes ikke af fødeindtagelse. Farmakokinetikken for valaciclovir er ikke dosisafhængig. Hastigheden og absorptionsgraden aftager med stigende dosis, hvilket resulterer i en mindre end proportional stigning i $C_{\max}$ i det terapeutiske dosisområde og en nedsat biotilgængelighed ved doser over 500 mg. Estimerer for de farmakokinetiske parametre for aciclovir efter enkelt-doser på 250 mg til 2.000 mg valaciclovir hos raske patienter med normal nyrefunktion er vist nedenfor.

Farmakokinetiske parametre for aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1.000 mg (N=15)	2.000 mg (N=8)
$C_{\max}$	mikrogram/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{\max}$	timer (t)	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	t·mikrogram/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ = maksimal koncentration; $T_{\max}$ = tiden indtil maksimal koncentration; AUC = areal under kurven koncentration/tid. Værdier for $C_{\max}$ og AUC betegner median ± standardafvigelse. Værdier for $T_{\max}$ betegner median og interval.

Den maksimale plasmakoncentration af uomdannet valaciclovir er kun 4 % af den maksimale koncentration af aciclovir, forekommer gennemsnitligt 30-100 minutter efter dosering og ligger ved eller under kvantificeringsgrænsen 3 timer efter administration. Valaciclovirs og aciclovirs farmakokinetiske profiler er ens efter enkel og gentagen dosering. Herpes zoster, herpes simplex og hiv-infektion ændrer ikke i signifikant grad farmakokinetikken af valaciclovir og aciclovir efter oral administration af valaciclovir, sammenlignet med raske, voksne forsøgspersoner. Hos transplanterede patienter i behandling med valaciclovir 2.000 mg fire gange daglig er de maksimale koncentrationer af aciclovir de samme som eller højere end dem, der er set hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik samme dosis. De estimerede, daglige AUC-værdier er væsentligt højere.

Distribution

Valaciclovir bindes i meget lav udstrækning (15 %) til plasmaproteiner. Penetration til cerebrospinalvæske (CSV), bestemt ved CSV/plasma AUC-ratio, er uafhængig af nyrefunktionen og

var ca. 25 % for aciclovir og 8-hydroxyaciclovir (8-OH-ACV)-metabolitten og cirka 2,5 % for carboxymethoxymethylguanin (CMMG)-metabolitten.

Metabolisering

Efter oral administration omdannes valaciclovir til aciclovir og *L*-valin vha. first-pass metabolisme i tarm og/eller lever. Aciclovir omdannes i mindre grad til metabolitterne 9-carboxymethoxymethylguanin (CMMG) af alkohol- og aldehyddehydrogenase og til 8-hydroxyaciclovir (8-OH-ACV) af aldehydoxidase. Ca. 88 % af den totale plasmaeksposering kan tilskrives aciclovir, 11 % CMMG og 1 % 8-OH-ACV. Hverken valaciclovir eller aciclovir metaboliseres af cytochrom P450-enzymen.

Elimination

Valaciclovir elimineres i urinen overvejende som aciclovir (mere end 80 % af den genfundne dosis) og aciclovirmetabolitten CMMG (ca. 14 % af den genfundne dosis). 8-OH-ACV-metabolitten kunne kun påvises i små mængder i urinen (< 2 % af den genfundne dosis). Mindre end 1 % af den administrerede valaciclovirdosis kan genfindes uomdannet i urinen. Hos patienter med normal nyrefunktion er plasmahalveringstiden for aciclovir efter både enkel og gentagen dosering med valaciclovir ca. 3 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af aciclovir korrelerer med nyrefunktionen, og eksponeringen for aciclovir øges i takt med nedsættelsen i nyrefunktionen. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er den gennemsnitlige halveringstid af aciclovir efter administration af valaciclovir ca. 14 timer, sammenlignet med ca. 3 timer ved normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Eksponering for aciclovir og dets metabolitter CMMG og 8-OH-ACV i plasma og cerebrospinalvæske (CSV) blev evalueret ved steady state efter flere doser valaciclovir administreret til 6 patienter med normal nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance 111 ml/min, interval 91-144 ml/min), der fik 2.000 mg hver 6. time, og til 3 patienter med svært nedsat nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance 26 ml/min, interval 17-31 ml/min), der fik 1.500 mg hver 12. time. Koncentrationerne af aciclovir, CMMG og 8-OH-ACV i såvel plasma som CSV var gennemsnitligt henholdsvis 2, 4 og 5-6 gange højere ved svært nedsat nyrefunktion end ved normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data indikerer, at nedsat leverfunktion nedsætter metaboliseringshastigheden af valaciclovir til aciclovir, men ikke omfanget af metabolisering. Halveringstiden for aciclovir påvirkes ikke.

Gravide kvinder

Et farmakokinetisk studie af valaciclovir og aciclovir under sidste trimester af graviditeten indikerer, at graviditet ikke påvirker farmakokinetikken for valaciclovir.

Overførsel til modermælk

Efter oral administration af en dosis på 500 mg valaciclovir varierede de maksimale koncentrationer ($C_{\max}$) af aciclovir i brystmælk fra 0,5 til 2,3 gange den korresponderende serum-aciclovirkoncentration hos moderen. Den gennemsnitlige koncentration af aciclovir i brystmælk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Ved en dosis på 500 mg valaciclovir 2 gange daglig til moderen ville dette medføre, at det ammede spædbarn blev eksponeret for en dosis, der svarer til en daglig oral aciclovirdosis på ca. 0,61 mg/kg/dag. Halveringstiden for aciclovir i brystmælk svarede til halveringstiden i serum. Uomdannet valaciclovir blev ikke detekteret i moderens serum, brystmælken eller spædbarnets urin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Valaciclovir påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter efter oral administration.

Valaciclovir er ikke fundet teratogent hos rotter eller kaniner. Valaciclovir metaboliseres næsten fuldstændigt til aciclovir. Subkutan administration af aciclovir i internationalt accepterede studier viste ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner. I supplerende studier med rotter blev fosterabnormiteter og toksicitet hos moderdyret observeret ved subkutane doser, der gav plasmaniveauer af aciclovir på 100 mikrogram/ml (> 10 gange højere end ved enkeltdosis af 2.000 mg valaciclovir hos mennesker med normal nyrefunktion).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloid silica

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid
Macrogol
Polysorbat 80 (kun 500 mg og 1.000 mg tabletter)
Blåt blæk FT203 med Brilliant Blue FCF (E 133) (kun 500 mg og 1.000 mg tabletter)
Carnaubavoks

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

250 mg filmovertrukne tabletter, 1.000 mg filmovertrukne tabletter:
2 år.

500 mg filmovertrukne tabletter:
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid/aluminiumsfolie-blisterpakninger.

250 mg filmovertrukne tabletter:

Pakninger med 60 tabletter.

500 mg filmovertrukne tabletter:

Pakninger med 10, 30, 42, 90 eller 112 tabletter.

1.000 mg filmovertrukne tabletter:

Pakninger med 21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder valaciclovirhydrochlorid svarende til 250 mg valaciclovir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder valaciclovirhydrochlorid svarende til 500 mg valaciclovir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

10 tabletter

30 tabletter

42 tabletter

90 tabletter

112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 1.000 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder valaciclovirhydrochlorid svarende til 1.000 mg valaciclovir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

21 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 1.000 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel

Information til brugeren

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

Valtrex og tilhørende navne (Se bilag I) 1.000 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valaciclovir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Valtrex til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Valtrex
3. Sådan skal du tage Valtrex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Valtrex tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes antivirale lægemidler. Det virker ved at dræbe eller standse væksten af herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV).

Valtrex kan bruges til at:

- behandle helvedesild (hos voksne)
- behandle HSV-infektioner i huden og herpes på kønsorganerne (herpes genitalis) (hos voksne og unge over 12 år). Det anvendes også til forebyggelse af tilbagevendende infektioner
- behandle forkølelsessår (hos voksne og unge over 12 år)
- forebygge infektion med CMV efter organtransplantation (hos voksne og unge over 12 år).
- behandle og forebygge HSV-infektioner i øjnene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Valtrex

Brug ikke Valtrex

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for valaciclovir, aciclovir eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6).

Brug ikke Valtrex, hvis dette gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så tal med lægen eller apoteket, inden du tager Valtrex.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Valtrex

Tal med lægen eller apoteket, før du bruger Valtrex, hvis du:

- har nyreproblemer
- har leverproblemer
- er over 65 år
- har et svækket immunforsvar.

Tal med lægen eller apoteket, inden du tager Valtrex, hvis du er i tvivl, om dette gælder for dig.

Undgå at overføre herpes på kønsorganerne til andre

Hvis du bruger Valtrex for at behandle eller forebygge herpes på kønsorganerne, eller hvis du har haft herpes på kønsorganerne tidligere, skal du stadig dyrke sikker sex, herunder anvende kondom. Det er vigtigt for at forhindre, at du overfører infektionen til andre. Du bør ikke dyrke sex, hvis du har sår eller blærer på kønsorganerne.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, herunder naturmedicin.

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin, der påvirker nyrerne, herunder aminoglykosider, organiske platinforbindelser, ioderede kontrastmidler, methotrexat, pentamidin, foscarnet, ciclosporin, tacrolimus, cimetidin og probenecid.

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, hvis du tager Valtrex til behandling af helvedesild eller efter organtransplantation.

Graviditet og amning

Valtrex må normalt ikke anvendes under graviditet. Hvis du er gravid eller har en mistanke om, at du kan være det, eller hvis du planlægger at blive gravid, må du ikke bruge Valtrex uden at tale med din læge om det. Din læge vil afveje fordelene for dig og ulemperne for dit barn ved, at du tager Valtrex, mens du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Valtrex kan give bivirkninger, der kan påvirke din evne til at køre bil.

→ Kør ikke bil og arbejd ikke med værktøj eller maskiner, medmindre du er sikker på at du ikke er påvirket af medicinen.

3. Sådan skal du tage Valtrex

Tag altid Valtrex nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den dosis, du skal tage, afhænger af, hvorfor din læge har ordineret Valtrex til dig. Det vil din læge tale med dig om.

Behandling af helvedesild

- Den sædvanlige dosis er 1.000 mg (1 tablet på 1.000 mg eller 2 tabletter på 500 mg) 3 gange daglig.
- Du skal tage Valtrex i 7 dage.

Behandling af forkølelsessår

- Den sædvanlige dosis er 2.000 mg (2 tabletter på 1.000 mg eller 4 tabletter på 500 mg) 2 gange samme dag.
- Du skal tage den anden dosis 12 timer (tidligst 6 timer) efter den første dosis.
- Du skal kun tage Valtrex i én dag (to doser).

Behandling af HSV-infektioner i huden og herpes på kønsorganerne (herpes genitalis)

- Den sædvanlige dosis er 500 mg (1 tablet på 500 mg eller 2 tabletter på 250 mg) 2 gange daglig.
- Hvis det er første gang, du har infektionen, skal du tage Valtrex i 5 dage eller op til 10 dage, hvis lægen har ordineret det. Ved tilbagevendende infektion er behandlingsvarigheden normalt 3-5 dage.

Forebyggelse af tilbagevendende HSV-infektioner

- Den sædvanlige dosis er 1 tablet på 500 mg 1 gang daglig.
- Nogle personer med hyppigt tilbagevendende infektioner kan med fordel tage 1 tablet på 250 mg 2 gange daglig.
- Du skal tage Valtrex, indtil lægen beder dig om at holde op.

Forebyggelse af infektion med CMV (*cytomegalovirus*)

- Den sædvanlige dosis er 2.000 mg (2 tabletter på 1.000 mg eller 4 tabletter på 500 mg) 4 gange daglig.
- Der skal gå ca. 6 timer mellem hver dosis.
- Du skal normalt begynde at tage Valtrex så hurtigt som muligt efter operationen.
- Du skal tage Valtrex i ca. 90 dage efter operationen, indtil lægen beder dig om at holde op.

Lægen ændrer måske din Valtrex-dosis, hvis du:

- er over 65 år
- har et svækket immunforsvar
- har nyreproblemer.

➔ Tal med lægen, før du tager Valtrex, hvis noget af dette gælder for dig.

Sådan skal du tage medicinen

- Tag medicinen gennem munden.
- Synk tabletterne hele sammen med lidt vand.
- Tag tabletten på samme tid hver dag.
- Tag Valtrex som din læge eller apoteket har anvist.

Personer over 65 år eller personer med nyreproblemer

Det er meget vigtigt, at du drikker vand regelmæssigt i løbet af dagen, mens du tager Valtrex.

Dette vil afhjælpe bivirkninger, der kan påvirke nyrerne eller nervesystemet. Lægen vil følge dig omhyggeligt for at se, om du har tegn på disse bivirkninger. Bivirkninger i nervesystemet kan være forvirring eller uro, eller du kan føle dig unormalt søvnig eller sløv.

Hvis du har taget for meget Valtrex

Valtrex er normalt uskadelig, medmindre du tager for meget i flere dage. Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få kvalme eller kaste op eller være forvirret, ophidset eller unormalt søvnig. Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Valtrex, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage Valtrex

- Hvis du glemmer at tage Valtrex, skal du tage dosis, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er tæt på næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Valtrex kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger er set ved brug af denne medicin:

Tilstande du skal holde øje med

- svær allergisk reaktion (*anafylaksi*). Dette sker i sjældnen tilfælde hos patienter, der tager Valtrex. Hurtig udvikling af symptomer, herunder:
- rødmen, kløende hududslæt
- hævelse af læber, ansigt, hals og svælg, der gør det svært at trække vejret (*angioødem*)
- blodtryksfald, der kan føre til kollaps.
- ➔ Hvis du får en allergisk reaktion, skal du stoppe med at bruge Valtrex og straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- kvalme
- svimmelhed
- opkastning
- diarré
- hudreaktioner i forbindelse med sollys (*lysfølsomhed*)
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (der sker hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- forvirring
- ser eller hører ting, der ikke findes (*hallucinationer*)
- sløvhed
- rysten
- ophidselse

Disse bivirkninger fra nervesystemet forekommer normalt kun hos personer med nyreproblemer, hos ældre eller hos organtransplanterede personer, der får høje doser Valtrex på 8 g eller mere om dagen. De får det normalt bedre, når de stopper med at tage Valtrex eller tager en mindre dosis.

Andre ikke almindelige bivirkninger:

- åndenød (*dyspnø*)
- mavegener
- udslæt, nogle gange et kløende, nældefeber-lignende udslæt (*urticaria*)
- smerter i nederste del af ryggen (nyresmerter)

Ikke almindelige bivirkninger, som måske viser sig i blodprøver:

- nedsat antal hvide blodlegemer (*leukopeni*)
- nedsat antal blodplader, som er de celler, der får blodet til at størkne (*trombocytopeni*)
- stigninger i leverenzymmer.

Sjældne bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- usikker gang og ukoordinerede bevægelser (*ataksi*)
- taleforstyrrelser (*dysartri*)
- kramper (anfald)
- ændret hjernefunktion (*encefalopati*)
- bevidstløshed (*koma*)
- forvirrede eller forstyrrede tanker

Disse bivirkninger fra nervesystemet forekommer normalt kun hos personer med nyreproblemer, hos ældre eller hos organtransplanterede personer, der får høje doser Valtrex på 8 g eller mere om dagen. De får det normalt bedre, når de stopper med at tage Valtrex eller tager en mindre dosis.

Andre sjældne bivirkninger:

- nyreproblemer hvor du kun producerer lidt eller ingen urin.

5. Opbevaring

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Valtrex efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
- Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet, må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Valtrex indeholder

- Aktivt stof: valaciclovir. Hver tablet indeholder 250 mg, 500 mg eller 1.000 mg valaciclovir (som valaciclovirhydrochlorid).

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloid silica

Filmovertæk

Hypromellose
Titandioxid
Macrogol
Polysorbat 80 (kun 500 mg og 1.000 mg tabletter)
Blåt trykkeblæk FT203 indeholdende Brilliant Blue (E133) (kun 250 mg og 1.000 mg tabletter)
Carnaubavoks.

Udseende og pakningsstørrelser

Valtrex filmovertrukne tabletter findes i polyvinylchlorid/aluminium-blisterpakninger.

Valtrex 250 mg tabletter findes i en pakning med 60 filmovertrukne tabletter. De filmovertrukne tabletter er hvide og mærket med "GX CE7" på den ene side.

Valtrex 500 mg filmovertrukne tabletter findes i pakninger med 10, 30, 42, 90 eller 112 filmovertrukne tabletter. De filmovertrukne tabletter er hvide og mærket med "GX CF1" på den ene side.

Valtrex 1.000 mg filmovertrukne tabletter findes i en pakning med 21 filmovertrukne tabletter. De filmovertrukne tabletter er hvide og mærket med "GX CF2" på den ene side.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

Fremstiller

Glaxo Wellcome, S.A., Aranda, Spanien.

Dette lægemiddel er godkendt i EEA's medlemslande under følgende navne

Bulgarien, Cypern, Estland, Finland, Grækenland, Irland, Island, Letland, Litauen, Malta, Norge, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjekkiet, Tyskland, Østrig: Valtrex.

Belgien, Danmark, Frankrig, Holland, Italien, Luxembourg: Zelitrex.

Denne indlægsseddel blev senest revideret { MM ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]