

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Αυστρία	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Αυστρία	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Αυστρία	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Αυστρία	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Αυστρία	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Αυστρία	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Βέλγιο	Zelitrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Βέλγιο	Zelitrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Τσεχίας	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex 500 mg	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Δανία	Zelitrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Δανία	Zelitrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Δανία	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Δανία	Zelitrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Φινλανδία	Valavir	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Φινλανδία	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Γαλλία	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Γαλλία	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Γαλλία	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Γαλλία	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Γαλλία	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Γερμανία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Γερμανία	Valtrex S	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Γερμανία	Valtrex S 250 mg	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Ελλάδα	Valtrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Ελλάδα	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Ελλάδα	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Ισλανδία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Ισλανδία	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ιρλανδία	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ιρλανδία	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Ιταλία	Zelitrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Ιταλία	Talavir	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Ιταλία	Zelitrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Ιταλία	Talavir	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Ιταλία	Zelitrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Ιταλία	Talavir	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λετονία	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Λετονία	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λιθουανία	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Βέλγιο	Zelitrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Βέλγιο	Zelitrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Μάλτα	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Ολλανδία	Zelitrex 500 mg	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Ολλανδία	Zelitrex 250 mg	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Νορβηγία	Valtrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Νορβηγία	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Νορβηγία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Νορβηγία	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Πορτογαλία	Valtrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Πορτογαλία	Valavir	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Πορτογαλία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Πορτογαλία	Valavir	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Πορτογαλία	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Πορτογαλία	Valavir	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Σλοβακίας	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Δημοκρατία της Σλοβακίας	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	GSK do.o., Ljubljana Knezov štradon 90 1001 Ljubljana Σλοβενία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valtrex	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Virval	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valaciclovir Allen	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valherpes	1000mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Virval	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valaciclovir Allen	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ισπανία	Valherpes	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Σουηδία	Valtrex	1 g	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Σουηδία	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Σουηδία	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	500mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ηνωμένο Βασίλειο Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ηνωμένο Βασίλειο	Valtrex	250mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ VALTREX ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Valtrex είναι δισκίο για χορήγηση από το στόμα που περιέχει βαλασικλοβίρη (VACV), το εστεροποιημένο προφάρμακο της ασικλοβίρης (ACV), μιας ουσίας με δράση κατά του έρπητα. Η ασικλοβίρη είναι ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας αρκετών ιών έρπητα, περιλαμβανομένου του ιού του απλού έρπητα (HSV), του ιού του έρπητα ζωστήρος (VZV) και του κυτταρομεγαλοϊού (CMV). Η ασικλοβίρη αναστέλλει την DNA πολυμεράση του ιού του έρπητα. Η βαλασικλοβίρη μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν πλήρως σε ασικλοβίρη και L-βαλίνη μέσω εντερικού και ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η βαλασικλοβίρη επιτυγχάνει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα της ασικλοβίρης, γεγονός που επιτρέπει τη μικρότερη συχνότητα των δόσεων.

Το Valtrex (και οι συναφείς ονομασίες) συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περιλήψης των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με αυτά, ο οποίος καταρτίστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα ως άνω αναφερόμενα προϊόντα (και τις συναφείς ονομασίες), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε την επίσημη διαδικασία παραπομπής, με βάση το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ. Στις 20 Νοεμβρίου 2008, η CHMP κατάρτισε κατάλογο ερωτημάτων και τρεις ακόμη καταλόγους σημαντικών ζητημάτων.

Η GlaxoSmithKline συμφώνησε με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σε ό,τι αφορά την εναρμόνιση των ποιοτικών χημικών δεδομένων, των δεδομένων για την παραγωγή και των δεδομένων για τον έλεγχο (CMC) (Ενότητα 3) κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 30. Οι τομείς στους οποίους παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης αφορούν τις παραγράφους 4.1, 4.2, 4.3 και 4.6 της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Λαμβάνοντας υπόψη τις προτάσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), τις υφιστάμενες εθνικές ΠΧΠ και τις επιστημονικές γνώσεις η CHMP συζήτησε τη διατύπωση των ακόλουθων ενδείξεων:

- 1- Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρος (VZV) – έρπης ζωστήρας
- 2- Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)
- 3- Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)

Ένδειξη 1 – Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρος (VZV) – έρπης ζωστήρας

Συμφωνήθηκε η ακόλουθη ένδειξη:

«Το Valtrex ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρος και του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες.

Το Valtrex ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρος σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια ανοσοκαταστολή».

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ για τη διαγραφή της διατύπωσης «το Valtrex επιταχύνει την υποχώρηση του πόνου....και της μεθερπητικής νευραλγίας)», η οποία και διαγράφηκε από την παράγραφο 5.1.

Σε ό,τι αφορά την πρόληψη οφθαλμικών επιπλοκών που αναφέρονται σε ορισμένες ΠΧΠ κρατών μελών, η CHMP επεσήμανε ότι αυτό αποτελεί δευτερογενές όφελος της θεραπείας της λοίμωξης από τον ιό του έρπητα ζωστήρος και, ως εκ τούτου, το συγκεκριμένο τμήμα της ένδειξης καλύπτεται από τη δήλωση στην παράγραφο 5.1.

Ένδειξη 2 – Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)

Σε ό,τι αφορά τον ιό του απλού έρπητα, παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των κρατών μελών ως προς το σημείο της λοίμωξης και τις συστάσεις θεραπείας, καταστολής ή πρόληψης.

Θεραπεία του ιού του απλού έρπητα

Για να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βαλασικλοβίρης στη θεραπεία του ιού του απλού έρπητα, ο ΚΑΚ αξιολόγησε το προϊόν στο πλαίσιο ενός προγράμματος κλινικής ανάπτυξης με έξι μελέτες για λοιμώξεις του έρπητα των γεννητικών οργάνων (HSV-2).

Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν ότι η βαλασικλοβίρη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο ή/και εξίσου αποτελεσματική με την ασικλοβίρη στη μείωση της διάρκειας των επεισοδίων, της απόπτωσης του ιού και του χρόνου επούλωσης των βλαβών.

Καταστολή του ιού του απλού έρπητα (HSV) για τον περιορισμό των εξάρσεων (υποτροπιάζοντα επεισόδια του ιού του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων)

Για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα στην καταστολή των υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων ο ΚΑΚ παρουσίασε δύο μελέτες (123-026 και 123-037). Η βαλασικλοβίρη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην επιβράδυνση της πρώτης υποτροπής του έρπητα των γεννητικών οργάνων (Patel, 1997/Reitano, 1998). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (Lebrun-Vignes, 2007) παρείχε πρόσθετα υποστηρικτικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Καταστολή του έρπητα των γεννητικών οργάνων για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης

Για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας της κατασταλτικής θεραπείας με βαλασικλοβίρη (500 mg μία φορά την ημέρα) ο ΚΑΚ παρουσίασε τη μελέτη HS2AB3009.

Η CHMP απεφάνθη ότι η ένδειξη σχετικά με την προφύλαξη της μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων με βαλασικλοβίρη (VACV) δεν μπορεί να θεωρηθεί ανεξάρτητη ένδειξη, καθώς σχετίζεται μάλλον με τη θεραπεία των αρχικών και υποτροπιάζόντων επεισοδίων έρπητα των γεννητικών οργάνων. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ.

Θεραπεία και καταστολή οφθαλμικών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον ιό του απλού έρπητα

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης από το στόμα ασικλοβίρης για την κερατίτιδα που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα μετά από διεισδυτική κερατοπλαστική ο ΚΑΚ παρουσίασε αρκετές μελέτες (Barney, 1994, van Rooij, 1995, 2003).

Οι εγκεκριμένες δόσεις βασίζονται στις συγκριτικές εκτιμήσεις της συστημικής έκθεσης στην ασικλοβίρη (Weller, 2000). Τα αποτελέσματα της μελέτης Weller κατέδειξαν ότι η βαλασικλοβίρη είναι συγκρίσιμη με την ασικλοβίρη στην πρόληψη της κερατίτιδας που προκαλείται από τον ιό του έρπητα κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η CHMP έκρινε ότι έχουν αναφερθεί μελέτες περιορισμένου μόνο μεγέθους και άγνωστης ποιότητας. Επιπλέον, η ασφάλεια των δυνητικά υψηλότερων ενδοφθάλμιων συγκεντρώσεων της ασικλοβίρης μετά τη χρήση βαλασικλοβίρης σε προσβεβλημένους οφθαλμούς δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά. Η CHMP απεφάνθη ότι η μοναδική οφθαλμική χρήση που πρέπει να αναφέρεται είναι η *θεραπεία του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρος*.

Η CHMP συμφώνησε να συμπεριλάβει στην παράγραφο 5.1 την αναφορά στον οφθαλμικό ιό του απλού έρπητα ως εξής: «*Το Valtrex μειώνει τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών στον οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα*».

Λοιμώξεις επιχείλιου έρπητα (HSV-1)

Ο ΚΑΚ, για να υποστηρίξει την προτεινόμενη ένδειξη, παρουσίασε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (HS230027 και HS0028) [Spruance, 2003] για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας ενός δοσολογικού σχήματος βαλασικλοβίρης, 2000 mg δύο φορές ημερησίως για 1 ημέρα, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των δύο εν λόγω μελετών, το διεθνές φόρουμ διαχείρισης έρπητα (International Herpes Management forum, IHMF) [Gilbert, 2007] συστήνει βραχυχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις για την αντιμετώπιση του επιχείλιου έρπητα ως εναλλακτική προσέγγιση στα άλλα εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα.

Ο ΚΑΚ παρείχε διάφορα σημαντικά έγγραφα σχετικά με τις μελέτες HS230027 και HS230028, καθώς και ανάλυση δεδομένων για τη στήριξη της βραχυχρόνιας θεραπείας με υψηλές δόσεις σε ανοσοεπαρκείς εφήβους και ενήλικες. Στα έγγραφα αυτά περιλαμβάνεται επίσης μια κλινική επισκόπηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των βασικών δοκιμών αποτελεσματικότητας. Η CHMP συμφώνησε ότι για τη θεραπεία του επιχειλίου έρπητα, η βαλασικλοβίρη 2000 mg δύο φορές ημερησίως για μία ημέρα είναι αποτελεσματική θεραπεία για ενήλικες και εφήβους.

Η CHMP έκρινε ότι ο *επιχειλίου έρπητος* καλύπτεται από την ένδειξη «*Θεραπεία και καταστολή λοιμώξεων του ιού του απλού έρπητα στο δέρμα και στους βλεννογόνους*» και απεφάνθη ότι δεν υπάρχει λόγος ξεχωριστής αναφοράς στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ καθώς η δοσολογία της βραχυχρόνιας θεραπείας αναφέρεται στην παράγραφο 4.2.

Η CHMP συμφώνησε με τη διαγραφή διάφορων πιο συγκεκριμένων δηλώσεων (π.χ. επιχειλίου έρπητος, οφθαλμικές λοιμώξεις του ιού του απλού έρπητα, περιορισμός της μετάδοσης).

Ορισμένες ενδείξεις δεν εγκρίθηκαν από όλα τα κράτη μέλη, ειδικότερα για τους ανοσοανεπαρκείς ασθενείς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βαλασικλοβίρης για τη θεραπεία του ιού του απλού έρπητα σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς αξιολογήθηκε στη μελέτη 123-008 αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας και της βέλτιστης δοσολογίας της βαλασικλοβίρης στη θεραπεία του ιού του απλού έρπητα σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς είναι περιορισμένα.

Καταστολή του ιού του απλού έρπητα (HSV) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV

Οι μελέτες 123-007 και HS230018 διενεργήθηκαν για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της βαλασικλοβίρης στην καταστολή των υποτροπιάζοντων πρωκτογεννητικών επεισοδίων του ιού του απλού έρπητα σε υποκείμενα με λοίμωξη HIV (Conant, 2002).

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση για τη θεραπεία του ιού του απλού έρπητα:

«To Valtrex ενδείκνυται

- *για τη θεραπεία και καταστολή λοιμώξεων του ιού του απλού έρπητα στο δέρμα και στους βλεννογόνους, μεταξύ των οποίων*
 - *θεραπεία του πρώτου επεισοδίου του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους, καθώς και σε ανοσοανεπαρκείς ενήλικες*
 - *θεραπεία υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους, καθώς και σε ανοσοανεπαρκείς ενήλικες*
 - *καταστολή υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους, καθώς και σε ανοσοανεπαρκείς ενήλικες*
- *για τη θεραπεία και καταστολή υποτροπιάζοντων οφθαλμικών λοιμώξεων του ιού του απλού έρπητα.*

Ένδειξη 3- Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)

Η προφύλαξη από τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό δεν εγκρίθηκε σε ορισμένα κράτη μέλη.

Ο κυτταρομεγαλοϊός αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία γενετικών βλαβών που σχετίζονται με ιούς, συμπεριλαμβανομένης της νοητικής υστέρησης και της κώφωσης, ενδέχεται δε να προκαλεί σοβαρές και θανατηφόρες νόσους σε ανοσοανεπαρκή άτομα, ιδίως σε άτομα που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών, σε λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως αυτοί που πάσχουν από HIV.

Για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της βαλασικλοβίρης σε σύγκριση με την ασικλοβίρη ή το εικονικό φάρμακο στην προφύλαξη λοιμώξεων και νόσων από κυτταρομεγαλοϊό σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ο ΚΑΚ ολοκλήρωσε δύο μελέτες .

Η πρώτη μελέτη ήταν μια βασική δοκιμή (μελέτη 123-012) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και η δεύτερη ήταν μια μικρότερη δοκιμή (μελέτη 123-031) σε ενήλικες λήπτες καρδιακού μοσχεύματος.

Στη μελέτη 123-012 τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η προφύλαξη με τη χορήγηση βαλασικλοβίρης από το στόμα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ή καθυστέρησε την έναρξη νόσων από κυτταρομεγαλοϊό τόσο σε οροθετικούς όσο και οροαρνητικούς λήπτες. Τα αποτελέσματα της μελέτης 123-031 κατέδειξαν σημαντικές διαφορές στον χρόνο ανάπτυξης αντιγοναιμίας κυτταρομεγαλοϊού, παρόμοια επιβράδυνση οξείας απόρριψης και λιγότερες ευκαιριακές ή άλλες λοιμώξεις από ιό του έρπητα με τη χορήγηση βαλασικλοβίρης.

Για την υποστήριξη της ασφαλούς χρήσης βαλασικλοβίρης ο ΚΑΚ παρουσίασε δύο μελέτες (μελέτη 123-016 και μελέτη 123-039). Η εικόνα ασφάλειας της προφυλακτικής ενδοφλέβιας θεραπείας με γανσικλοβίρη και της χορηγούμενης από το στόμα θεραπείας με βαλασικλοβίρη ήταν συγκρίσιμο και σε αμφοτέρωτες τις περιπτώσεις παρόμοιο με την εικόνα της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήδη γνωστές και δεν μπορεί να προσδιορισθεί καμία νέα ή σημαντική ένδειξη σχετικά με την ασφάλεια.

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι η βαλασικλοβίρη παρέχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη λοιμώξεων και νόσων από κυτταρομεγαλοϊό και επηρεάζει θετικά άλλα αποτελέσματα όπως η απόρριψη του μοσχεύματος και οι ευκαιριακές λοιμώξεις.

Η CHMP επεσήμανε ότι τα εν λόγω ευρήματα υποστηρίζουν μια πρόσθετη επίδραση της βαλασικλοβίρης παρά το γεγονός ότι αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως πρωτεύουσα ένδειξη για τη θεραπεία, αλλά μπορεί να επισημανθεί στην παράγραφο 5.1.

Η CHMP ζήτησε επίσης από τον ΚΑΚ να παράσχει διασφαλίσεις ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της βαλασικλοβίρης μπορεί να θεωρείται παρόμοια με τη σχέση οφέλους/κινδύνου της βαλγκανσικλοβίρης, η οποία επί του παρόντος χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική.

Ο ΚΑΚ, για να καταδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βαλασικλοβίρης στην προφύλαξη νόσων από κυτταρομεγαλοϊό σε λήπτες μοσχευμάτων, παρουσίασε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές: Lowance, 1999/Egan, 2002/Ljungman, 2002/Winston, 2003.

Η μελέτη Lowance απέδειξε ότι η προφυλακτική θεραπεία με βαλασικλοβίρη είναι ένας ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης νόσων από κυτταρομεγαλοϊό μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη Egan κατέδειξαν ότι η βαλασικλοβίρη σε υψηλές δόσεις επιβράδυνε σημαντικά την εμφάνιση αντιγοναιμίας κυτταρομεγαλοϊού και είχε θετική επίδραση στον χρόνο εκδήλωσης των λοιμώξεων από κυτταρομεγαλοϊό, των συμπτωμάτων και της νόσου σε σύγκριση με τις χαμηλές δόσεις της χορηγούμενης από το στόμα βαλασικλοβίρης.

Η μελέτη Ljungman κατέδειξε ότι η βαλασικλοβίρη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από τη χορηγούμενη από το στόμα βαλασικλοβίρη στη μείωση της εμφάνισης λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό ($P < 0,0001$), ενώ η ασφάλεια της χορηγούμενης από το στόμα βαλασικλοβίρης ήταν παρόμοια με την ασφάλεια των υψηλών δόσεων της χορηγούμενης από το στόμα βαλασικλοβίρης.

Οι συγγραφείς της μελέτης Winston απεφάνθησαν ότι η χορηγούμενη από το στόμα βαλασικλοβίρη μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία στην ενδοφλέβια χορήγηση γανσικλοβίρης για την προφύλαξη από νόσους που οφείλονται σε κυτταρομεγαλοϊό μετά από μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Η CHMP, αφού εξέτασε τα αποτελέσματα των προαναφερόμενων δοκιμών, ενέκρινε τη χρήση της βαλασικλοβίρης για την προφύλαξη της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Ωστόσο, η χρήση της βαλασικλοβίρης στην προφύλαξη της μεταμόσχευσης πρέπει να περιορίζεται στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«To Valtrex ενδείκνυται για την προφύλαξη λοιμώξεων και νόσων από κυτταρομεγαλοϊό μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων σε ενήλικες και εφήβους».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στην παράγραφο 4.2 διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των κρατών μελών. Ορισμένα κράτη μέλη διατυπώνουν συστάσεις υψηλότερης δοσολογίας από ό,τι άλλα κράτη μέλη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Επιχείλιος έρπης

Σε ορισμένα κράτη μέλη, ο ΚΑΚ έλαβε έγκριση για τη χρήση της βαλασικλοβίρης σε υψηλότερες δόσεις και σε μικρότερο χρονικό διάστημα (2 g δύο φορές ημερησίως για μία ημέρα) για τη θεραπεία του επιχείλιου έρπητα (Συστάσεις κλινικής πρακτικής του διεθνούς φόρουμ για τη διαχείριση του έρπητα (IHMF) [Gilbert, 2007]).

Η CHMP έκρινε ότι ο επιχείλιος έρπης δεν πρέπει να αποτελεί ειδική ένδειξη θεραπείας, ωστόσο η δόση για τον επιχείλιο έρπητα μπορεί να αναφέρεται στη συγκεκριμένη παράγραφο. Οι εκθέσεις μελετών που συμπεριλήφθηκαν καταδεικνύουν ότι δεν υπάρχει πρόσθετο κλινικό όφελος από τη θεραπεία διάρκειας 2 ημερών έναντι της θεραπείας διάρκειας 1 ημέρας (Spruance, 2003). Ωστόσο, το δοσολογικό σχήμα βαλασικλοβίρης μίας ημέρας προσφέρει στους ασθενείς μια εναλλακτική βολική επιλογή δοσολογίας σε σύγκριση με τις διαθέσιμες τοπικές θεραπείες και τα μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικά σχήματα ασικλοβίρης και βαλασικλοβίρης.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση: *«Για τον επιχείλιο έρπητα (ερπητικές πληγές), η βαλασικλοβίρη 2000 mg δύο φορές ημερησίως για μία ημέρα είναι μια αποτελεσματική θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους. Η δεύτερη δόση πρέπει να λαμβάνεται περίπου 12 ώρες (όχι λιγότερο από 6 ώρες) μετά την πρώτη δόση».*

Νεφρική ανεπάρκεια

Ορισμένα κράτη μέλη έχουν αναθεωρήσει τις συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρος σε ασθενείς με *νεφρική ανεπάρκεια*, σύμφωνα με τις ενδείξεις για την ασφάλεια.

Η CHMP πρότεινε τη μείωση των δόσεων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αλλά ο ΚΑΚ διατύπωσε τη γνώμη ότι οι προειδοποιητικές διατυπώσεις σχετικά με τη χρήση σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης και την τήρηση της συνιστώμενης μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ήταν επαρκείς και κατάλληλες.

Ο ΚΑΚ δήλωσε επίσης ότι οι βασικές μελέτες της βαλασικλοβίρης για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό του έρπητα ζωστήρος, καθώς και για την καταστολή των υποτροπών του ιού του απλού έρπητα, θέτουν κριτήρια συμμετοχής τα οποία αποκλείουν τα περισσότερα υποκείμενα με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Τα κριτήρια ποικίλουν μεταξύ των μελετών, αλλά αποκλείουν υποκείμενα με κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (Scr > ULN), Scr > 1,5 mg/dL (~133 μM), ή με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 35 ml/min. Συνεπώς, τα δεδομένα δεν κρίνονται επαρκή για τις αναλύσεις των υποομάδων σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Ο ΚΑΚ δεν διέθετε δεδομένα που να καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση σε σύγκριση με τους ασθενείς με κανονική νεφρική λειτουργία ώστε να απαιτείται μεγαλύτερη έκθεση στην ασικλοβίρη για την επίτευξη συγκρίσιμης θεραπευτικής επίδρασης.

Συνεπώς, δεν μπορεί να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα διαφορετικών δόσεων βαλασικλοβίρης σε ασθενείς με παρόμοιο βαθμό νεφρικής λειτουργίας.

Η CHMP απεφάνθη ότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια χρειάζονται μεγαλύτερη έκθεση για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Η CHMP εισηγήθηκε για την περίπτωση αυτή τον διαχωρισμό στα 10 ml/min (με εκτιμώμενη έκθεση σε 39-63 ml/min με κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min και έκθεση 43-77 ml/min με κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/min).

Η CHMP συμφώνησε στη μείωση της δόσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να συζητήσει περαιτέρω την προτεινόμενη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με *νεφρική ανεπάρκεια* για τη θεραπεία διάρκειας μίας ημέρας για τον *επιχείλιο έρπητα*. Η δόση μειώνεται ήδη κατά 50% στην περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης 30-49 ml/min, ενώ για τις λοιμώξεις του ιού του έρπητα ζωστήρος, για τις οποίες χορηγείται κανονική δόση η οποία κυμαίνεται

περίπου στα ίδια επίπεδα με την προτεινόμενη δόση για τον *επιχείλιο έρπητα*, η δόση μειώνεται κατά 33% σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης 30-49 ml/min.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε τη συλλογιστική για την προσαρμογή των δόσεων σε ό,τι αφορά τη θεραπεία του *επιχείλιου έρπητα* σε υποκείμενα με νεφρική ανεπάρκεια. Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας περιγράφηκαν για τη στήριξη της χρήσης βαλασικλοβίρης στη θεραπεία των ερπητικών πληγών (*επιχείλιος έρπης*). Οι εκτιμήσεις της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν παρόμοιες για όλες τις θεραπείες όπως και μεταξύ των δύο μελετών.

Η επιλογή της δόσης για τη θεραπεία των ερπητικών πληγών βασίζεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων βαλασικλοβίρης κατά τη διάρκεια της πρόδρομης φάσης, με στόχο οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα να υπερβαίνουν την *in vitro* ανασταλτική συγκέντρωση 99% (IC₉₉) σύμφωνα με την υπόθεση ότι η βέλτιστη αντιική επίδραση επιτυγχάνεται με την υψηλή συστηματική έκθεση κατά το χρονικό διάστημα όπου η αντιγραφή του ιού κυριαρχεί προσωρινά της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση των δοσολογικών σχημάτων της βαλασικλοβίρης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πραγματοποιείται κυρίως κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι μέγιστες συγκεντρώσεις *ασικλοβίρης* (C_{max}) να είναι περίπου ίδιες με το δοσολογικό σχήμα των 2000 mg δύο φορές την ημέρα για μία ημέρα σε υποκείμενα με κάθαρση κρεατινίνης από 50 έως 120 ml/min. Επίσης, λήφθηκαν υπόψη οι εκτιμήσεις για τη συνολική περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της *ασικλοβίρης*.

Οι εκτιμήσεις για τη σχέση μεταξύ της φαρμακοκινητικής της *ασικλοβίρης* και της νεφρικής λειτουργίας προέρχονται από υποκείμενα των μελετών P66-01, P66-02, P66-09 και P66-10 τα οποία έλαβαν βαλασικλοβίρη σε δόσεις 1000 mg.

Η βιοδιαθεσιμότητα της *ασικλοβίρης* από τη βαλασικλοβίρη μειώνεται ελαφρά με την αύξηση της δόσης. Κατά συνέπεια, πέρα από την αλλοιωθείσα φαρμακοκινητική της *ασικλοβίρης* στην περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας, ο παράγοντας αυτός πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και κατά την ανάπτυξη των προσαρμογών της δόσης σύμφωνα με τη C_{max} ή/και AUC.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης P66-09, οι εκτιμήσεις για τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα της *ασικλοβίρης* από διάφορα επίπεδα δόσης βαλασικλοβίρης θεωρήθηκε ότι είναι ανεξάρτητη από τη νεφρική λειτουργία.

Για τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα βαλασικλοβίρης, οι προβλεπόμενες συνολικές AUC *ασικλοβίρης* για τα υποκείμενα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες για τα υποκείμενα με λιγότερο σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι βασικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της *ασικλοβίρης* αφορούν κυρίως τις ανατρέψιμες οξείες επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία λόγω του ενδεχόμενου κρυσταλλοποίησης στα νεφρικά σωληνάκια. Παρότι σπάνιο, το γεγονός αυτό θεωρείται ότι σχετίζεται με τις υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης παρά με την AUC. Επιπλέον, τα αποτελέσματα του μοντέλου που επιλέχθηκαν για τις προβλέψεις της C_{max} και της AUC ήταν συντηρητικά σε ό,τι αφορά τις υψηλότερες τιμές εκτιμήσεων που υποβλήθηκαν για τα υποκείμενα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι οι αναμενόμενες τιμές κορυφής της συγκέντρωσης στη συγκεκριμένη ομάδα πλησιάζουν το κάτω άκρο του εύρους για τα υποκείμενα με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min και ότι χορηγήθηκε μόνο μία δόση, συνεπάγεται διασφάλιση ως προς την καταλληλότητα του προτεινόμενου δοσολογικού σχήματος. Η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα (% CV) στη C_{max} και AUC αναμένεται να είναι παρόμοια για διαφορετικές δόσεις και βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας.

Η CHMP επεσήμανε ότι οι προτεινόμενες μειώσεις της δόσης για τη θεραπεία του *επιχείλιου έρπητα* σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια διαφέρουν κατά κάποιον τρόπο από τις μειώσεις για άλλες ενδείξεις, καθώς η δόση μειώνεται ήδη στο μισό στην περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης 30-49 ml/min, παρά τη σχετικά μικρή δόση. Για τις υπόλοιπες ενδείξεις για τις οποίες η κανονική δόση βρίσκεται εντός του χαμηλότερου εύρους, δεν πραγματοποιείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, έως ότου η κάθαρση κρεατινίνης γίνει μικρότερη από 30 ml/min, καθώς σε αυτά τα επίπεδα έκθεσης η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min δεν θεωρείται μεγάλος κίνδυνος για την ασφάλεια.

Η CHMP ζήτησε να ενημερωθεί σχετικά με τη συλλογιστική των προτεινόμενων δόσεων για τον *επιχείλιο έρπητα*, λόγω της ανησυχίας ότι η μείωση της δόσης ήδη με κάθαρση κρεατινίνης 49 ml/min

ενδέχεται να οδηγήσει σε υποέκθεση. Ωστόσο, τα προτυποποιημένα δεδομένα που παρουσιάστηκαν υποδεικνύουν ότι η C_{max} (η οποία θεωρείται ότι είναι σημαντική για τη βραχυχρόνια θεραπεία του έρπητα) και η AUC εξακολουθούν να είναι επαρκή στην ομάδα με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μοντέλο βασίζεται σε κάποιες σχέσεις οι οποίες δεν είναι ακόμη πολύ ισχυρές, π.χ. η C_{max} ως αποτέλεσμα της κάθαρσης κρεατινίνης. Παρόλα αυτά, δεδομένης της σχετικά ευνοϊκής ένδειξης, μια συντηρητική προσέγγιση μπορεί να είναι κατάλληλη για τη μείωση του δυνητικού κινδύνου για την ασφάλεια.

Ανοσοανεπαρκείς ασθενείς

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι οι υψηλότερες δόσεις βαλασικλοβίρης συνιστώνται συνήθως για τις κοινές ενδείξεις σε ανοσοανεπαρκή υποκείμενα παρά σε ανοσοεπαρκή υποκείμενα.

Ο ΚΑΚ, κατόπιν αιτήματος της CHMP, επανεξέτασε τη χρήση της βαλασικλοβίρης για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρος σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπειών. Οι κατευθυντήριες γραμμές που υιοθέτησε η Γαλλία συνιστούν χορήγηση 1000 mg βαλασικλοβίρης 3 φορές την ημέρα (TID) με παράλληλη στενή παρακολούθηση [Yeni, 2008]. Η Λοιμοξιολογική Ένωση των ΗΠΑ (IDSA, Infectious disease society of America) συνιστά χορήγηση 1000 mg βαλασικλοβίρης 3 φορές την ημέρα [Dworkin, 2007] και η Ευρωπαϊκή Διάσκεψη Λοιμώξεων σε περιπτώσεις Λευχαιμίας (European Conference on Infections in Leukemia) συνιστά την ίδια δοσολογία βαλασικλοβίρης για 7 ημέρες τουλάχιστον [Styczynski, 2009].

Το CDC (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών) συνιστά τη χορήγηση της κατάλληλης αντιικής θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με ανοσοκατεσταλμένο έρπητα ζωστήρα εντός 1 εβδομάδας από την εκδήλωση του εξανθήματος ή οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την πλήρη εφελκίδωση των βλαβών. Η χορηγούμενη από το στόμα βαλασικλοβίρη σε δόση 1000 mg τρεις φορές την ημέρα για 7-10 ημέρες είναι η συνιστώμενη θεραπευτική επιλογή για τον οξύ τοπικό έρπητα ζωστήρα του δερματομίου σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Εάν οι δερματικές βλάβες είναι εκτεταμένες ή εάν υπάρχει υποπτευόμενη προσβολή των σπλάχνων, πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ασικλοβίρη έως ότου η κλινική βελτίωση είναι εμφανής [Balfour, 1983]. Η αλλαγή της θεραπείας από ενδοφλέβια ασικλοβίρη σε χορηγούμενη από το στόμα αντιική θεραπεία (για την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας διάρκειας 10-14 ημερών) κρίνεται εύλογη όταν παύσει η εμφάνιση νέων δερματικών βλαβών και βελτιωθούν οι ενδείξεις και τα συμπτώματα της σπλαχνικής λοίμωξης από τον ιό του έρπητα ζωστήρος [CDC, 2009].

Η CHMP ενέκρινε τη διατύπωση και έκρινε αποδεκτή τη χορήγηση δόσης 1000 mg τρεις φορές την ημέρα.

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

Ορισμένα κράτη μέλη έχουν διατυπώσει πρόσθετες αντενδείξεις σχετικά με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία καθώς και πρόσθετες αντενδείξεις σχετικά με ιούς ανθεκτικούς στην ασικλοβίρη.

Ο ΚΑΚ διατήρησε στην εναρμονισμένη ΠΧΠ της ΕΕ την προληπτική δήλωση στην παράγραφο 4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία. Ο ΚΑΚ θεωρεί ότι δεν πρέπει να αντενδείκνυται η χρήση της βαλασικλοβίρης στην εγκυμοσύνη.

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ κρίνοντας ότι εναρμονίζεται με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές και αντανάκλα με ακρίβεια τα διαθέσιμα δεδομένα.

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ να μην συμπεριληφθεί η προσθήκη της ιικής αντοχής στην παράγραφο 4.3. Η ιική αντοχή διαφέρει από τις περιπτώσεις κατά τις οποίες το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται για λόγους ασφαλείας και η διάκριση πρέπει να γίνεται μεταξύ κινδύνων για την ασφάλεια και μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η CHMP ενέκρινε επίσης τις αντενδείξεις σχετικά με την υπερευαισθησία στην ασικλοβίρη, τη βαλασικλοβίρη ή τα σκευάσματα βαλασικλοβίρης.

Παράγραφος 4.6 Εγκυμοσύνη

Το επίπεδο πληροφόρησης διαφέρει μεταξύ των κρατών μελών. Αν και οι τύποι δεδομένων που παρουσιάζονται είναι παρόμοιοι, το επίπεδο των πραγματικών λεπτομερειών διαφέρει σημαντικά. Επίσης, διαφορές παρατηρούνται στις συστάσεις χορήγησης.

Η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για τη χορήγηση βαλασικλοβίρης σε ειδικές ενδείξεις και σε ειδικές περιπτώσεις γυναικών που κυοφορούν ή θηλάζουν εμπίπτει στην αρμοδιότητα του θεράποντα γιατρού.

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ για την αναφορά σε αυτήν την παράγραφο ότι η βαλασικλοβίρη πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνο εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων.

Κατόπιν αιτήματος, ο ΚΑΚ διενήργησε επισκόπηση των διαθέσιμων πληροφοριών από το κλείσιμο του μητρώου εγκυμοσύνης. Επιπλέον, ο ΚΑΚ αξιολόγησε τις εκθέσεις σχετικά με την εγκυμοσύνη και την έκβαση της εγκυμοσύνης που διατίθενται στην παγκόσμια βάση δεδομένων κλινικής ασφάλειας του ΚΑΚ. Το εύρος της έκθεσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί. Η ανάλυση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας δεν κατέδειξε καμία σημαντική ανησυχία για την ασφάλεια σε ό,τι αφορά τα βρέφη ή τις μητέρες. Ένα σημαντικό ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών που περιγράφονται στα άρθρα ήταν συνεπές με τις γνωστές εμβρυικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδομήτριας λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό.

Η CHMP έκρινε αποδεκτή τη νέα πρόταση. Ωστόσο, προτάθηκαν αλλαγές ήσσονος σημασίας στο κείμενο, όπως η ποσοτικοποίηση των εμπειριών που συλλέγονται από τη χρήση βαλασικλοβίρης και ασικλοβίρης σε έγκυες γυναίκες (οι οποίες χαρακτηρίζονται περιορισμένες ή μέτριες, αντίστοιχα), καθώς και η προσθήκη στην τελική έκθεση της μελέτης με βάση το μητρώο εγκυμοσύνης του αριθμού των υποκειμένων που αποκρίθηκαν για την ερμηνεία των διαθέσιμων δεδομένων.

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει όλες τις προτεινόμενες συχνότητες και να υποβάλλει, με κατάλληλα υποστηρικτικά δεδομένα, μια αναθεωρημένη παράγραφο 4.8 σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να εξετάσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως της στατιστικής σημασίας τους.

Ο ΚΑΚ αναθεώρησε δεόντως την παράγραφο 4.8. Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν από αυθόρμητες αναφορές, η συχνότητά τους θα αναφέρεται ως «μη γνωστή», όπως ζητήθηκε. Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές δοκιμές, η κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε με βάση τη συνολική συχνότητα που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές.

Κατόπιν αιτήματος, ο ΚΑΚ προσέθεσε στην παράγραφο 4.8 μια εισαγωγική δήλωση για τη διευκρίνιση του μεγέθους δείγματος/έκθεσης στις κλινικές δοκιμές. Το μέγεθος δείγματος από τη βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών βασίζεται σε δεδομένα που αντλήθηκαν από βασικές μελέτες με βαλασικλοβίρη για 4 διαφορετικές ενδείξεις. Οι μελέτες αυτές επελέγησαν ως οι πιο αντιπροσωπευτικές για την εικόνα ασφάλειας του προϊόντος για τον γενικό πληθυσμό που εκτίθεται σε βαλασικλοβίρη και καλύπτουν περίπου 5855 υποκείμενα. Τα 5855 υποκείμενα κατανέμονται ως εξής: σε περιστατικά θεραπείας του έρπητα ζωστήρος (n=967), θεραπείας του έρπητα των γεννητικών οργάνων (n=1160 υψηλή δόση και n=1203 χαμηλή δόση), καταστολής του έρπητα των γεννητικών οργάνων (n=1009 υψηλή δόση και n=269 χαμηλή δόση), θεραπείας ερπητικών πληγών (n=609 υψηλή δόση και n=638 χαμηλή δόση).

Κατόπιν αιτήματος, ο ΚΑΚ υπολόγισε εκ νέου τις κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από δεδομένα από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ώστε να ληφθούν υπόψη στις αναθεωρημένες κατευθυντήριες γραμμές της ΠΧΠ.

Ο ΚΑΚ διευκρίνισε ότι η βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών, αποτελούμενη από δεδομένα που αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές για τέσσερις ενδείξεις, όπως περιγράφεται ανωτέρω, χρησιμοποιήθηκε για τον εκ νέου υπολογισμό της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώνονται στη φάση που έπεται μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Η

επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών αντανάκλα την εικόνα ασφάλειας του προϊόντος στον γενικό πληθυσμό που εκτίθεται στη βαλασικλοβίρη.

Ο ΚΑΚ παρουσίασε σε έναν πίνακα του απαντητικού του εγγράφου τις εκ νέου υπολογισμένες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώνονται από την εμπειρία μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, καθώς και από τις υποστηρικτικές αναλύσεις. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχαν διαφορετικές συχνότητες εμφάνισης μεταξύ των μελετών, λήφθηκε υπόψη η πιο συντηρητική προσέγγιση, ήτοι η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να δώσει μια εκτίμηση της συχνότητας ανθεκτικότητας σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοανεπαρκείς ασθενείς σε όλες τις κλινικές δοκιμές για να τεθεί προοπτικά στα δεδομένα της φάσης που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Ο επιπολασμός του ιού του απλού έρπητα με αντοχή στην ασικλοβίρη παρέμεινε χαμηλός και σταθερός παρά την αυξανόμενη κλινική χρήση αντιικών παραγόντων για την καταπολέμηση των ιών του έρπητα για περίπου τρεις δεκαετίες. Ο μοναδικός συνδυασμός παραγόντων που σχετίζονται με τον ιό, με τον ξενιστή και με το φάρμακο εξηγεί τον λόγο για τον οποίο δεν έχει παρατηρηθεί ανθεκτικότητα στον γενικό πληθυσμό, καθώς επίσης και τον λόγο για τον οποίο η χρήση της βαλασικλοβίρης είναι απίθανο να αυξήσει τον επιπολασμό του ανθεκτικού στην ασικλοβίρη ιού του απλού έρπητα.

Η ανθεκτικότητα του ιού του απλού έρπητα στην ασικλοβίρη, τον ενεργό μεταβολίτη της βαλασικλοβίρης, όπως προσδιορίζεται με την ανάλυση μείωσης της πλάκας, έχει προσδιορισθεί σε ποσοστό μικρότερο του 1% σε ανοσοεπαρκή υποκείμενα και περίπου 5-6% σε ανοσοανεπαρκή υποκείμενα. Τα δεδομένα αυτά παρέχουν βεβαιότητα ότι το ενδεχόμενο ανάπτυξης ανθεκτικότητας δεν μειώνει τη γνωστή σχέση οφέλους/κινδύνου της βαλασικλοβίρης.

Η συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας στην ασικλοβίρη είναι σταθερή, δεν έχει αλλάξει στις σχεδόν τρεις δεκαετίες που χρησιμοποιείται η ασικλοβίρη και δεν διαφέρει μεταξύ των υποκειμένων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία και αυτών που δεν έχουν υποβληθεί.

Η CHMP απεφάνθη ότι ο ΚΑΚ παρείχε πλήρεις εξηγήσεις για τη συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας σε ανοσοεπαρκή και ανοσοανεπαρκή άτομα στις κλινικές δοκιμές.

Στο πόρισμα συνοψίζεται ότι ο επιπολασμός του ανθεκτικού στην ασικλοβίρη ιού του απλού έρπητα δεν έχει αλλάξει σημαντικά κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών. Η ανθεκτικότητα του ιού του απλού έρπητα σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι χαμηλή, μικρότερη από 1%, ενώ στα ανοσοκατεσταλμένα υποκείμενα είναι περίπου 5-6%, η οποία θεωρείται επίσης μικρή. Οι εν λόγω παρατηρήσεις υποστηρίζουν την ασφάλεια της θεραπείας του ιού του απλού έρπητα σε αμφότερες τις ομάδες παρά το γεγονός ότι το ενδεχόμενο αυξανόμενης ανθεκτικότητας πρέπει να παρακολουθείται διαρκώς.

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η CHMP συμφώνησε να συμπεριληφθεί στην εν λόγω παράγραφο αναφορά στη βαλασικλοβίρη για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες, όταν λαμβάνεται ως κατασταλτική θεραπεία και λαμβάνονται προφυλάξεις κατά τη σεξουαλική πράξη.

Η επιτυχία της χημειοθεραπείας ή της μεταμόσχευσης διακυβεύεται συχνά από λοιμώξεις που προκαλούνται κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής από την επανενεργοποίηση του λανθάνοντα ιού μετά από τη χορήγηση θεραπείας ή τη χειρουργική επέμβαση, κάτι που αποτελεί ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο (Bustamante, 1991: Houghlund, 2001).

Η CHMP επεσήμανε ότι οι μελέτες για τη στήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χρήσης της βαλασικλοβίρης διενεργήθηκαν μόνο σε ασθενείς με HIV και στους περισσότερους από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των κυττάρων CD4. Ωστόσο, η βαλασικλοβίρη κατέδειξε αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του επιχείλιου έρπητα (ερπητικές πληγές), της βλεννογονίτιδα λόγω χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, της επανενεργοποίησης του ιού του απλού έρπητα λόγω απολέπισης του προσώπου και του έρπητα που εμφανίζεται σε ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως οι παλαιστές.

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να αξιολογήσει όλες τις υπόλοιπες παραγράφους των εθνικά εγκεκριμένων ΠΧΠ στην ΕΕ και να προτείνει τις κατάλληλες αλλαγές στο κείμενο όπου παρατηρούνται αποκλίσεις.

Ο ΚΑΚ διατύπωσε μια πρόταση για την εναρμόνιση των ΠΧΠ της βαλασικλοβίρης λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των φαρμακευτικών συσκευασιών και όλες τις δοσολογίες που έχουν λάβει επί του παρόντος έγκριση σε τουλάχιστον ένα ευρωπαϊκό κράτος μέλος. Με βάση τα επικαιροποιημένα δεδομένα υποβλήθηκε ειδική τεκμηρίωση.

Η CHMP έκρινε ικανοποιητικές τις απαντήσεις και την τεκμηρίωση που υπέβαλε ο ΚΑΚ.

Κατόπιν αιτήματος του ΚΑΚ, εναρμονίστηκε και η ενότητα σχετικά με την ποιότητα.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Valtrex και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 250 mg βαλασικλοβίρης
Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 500 mg βαλασικλοβίρης
Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 1000 mg βαλασικλοβίρης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Δισκίο 250 mg

Λευκό, αμφίκυρτο, επίμηκες δισκίο με λευκό έως υπόλευκο πυρήνα, με τυπωμένα τα αρχικά “GX CE7” με μπλε μελάνι στη μία όψη.

Δισκίο 500 mg

Λευκό, αμφίκυρτο, επίμηκες δισκίο με λευκό έως υπόλευκο πυρήνα, με χαραγμένα τα αρχικά “GX CF1” στη μία όψη.

Δισκίο 1.000 mg

Λευκό, αμφίκυρτο, επίμηκες δισκίο με λευκό έως υπόλευκο πυρήνα, με μερική διαχωριστική γραμμή στις δύο όψεις και τυπωμένα τα αρχικά “GX CF2” με μπλε μελάνι στη μία όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα (VZV) – έρπης ζωστήρας

Το Valtrex ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα και του οφθαλμικού ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Valtrex ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα σε ενηλίκους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ανοσοκαταστολή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)

Το Valtrex ενδείκνυται

- για τη θεραπεία και την καταστολή λοιμώξεων του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων από απλό έρπητα, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται:
 - θεραπεία του πρώτου επεισοδίου του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους και σε ανοσοκατασταλμένους ενήλικες
 - θεραπεία των υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και παιδιά και σε ανοσοκατασταλμένους ενήλικες

- καταστολή υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους και σε ανοσοκατασταλαμένους ενήλικες
- θεραπεία και καταστολή υποτροπιάζουσών οφθαλμικών λοιμώξεων από απλό έρπητα (βλέπε παράγραφο 4.4)

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με λοίμωξη από απλό έρπητα που είναι ανοσοκατασταλαμένοι για άλλες αιτίες εκτός από HIV λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV):

Το Valtrex ενδείκνυται για την προφύλαξη από λοίμωξη και νόσο CMV έπειτα από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου σε ενήλικες και εφήβους (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα (VZV) – έρπητς ζωστήρας και οφθαλμικός ζωστήρας

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να ξεκινούν τη θεραπεία το συντομότερο δυνατό μετά από διάγνωση έρπητα ζωστήρα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για θεραπεία που ξεκινά περισσότερες από 72 ώρες μετά από την έναρξη του εξανθήματος του ζωστήρα.

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες

Η δόση σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι 1000 mg τρεις φορές ημερησίως για επτά ημέρες (συνολική ημερήσια δόση 3000 mg). Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω).

Ανοσοκατεσταλαμένοι ενήλικες

Η δόση σε ανοσοκατεσταλαμένους ασθενείς είναι 1000 mg τρεις φορές ημερησίως για τουλάχιστον επτά ημέρες (συνολική ημερήσια δόση 3000 mg) και για 2 ημέρες μετά από τον σχηματισμό εφελκίδας στις βλάβες. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω).

Σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, συνιστάται αντική θεραπεία σε εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται εντός εβδομάδος από την εμφάνιση των φυσαλίδων ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν την πλήρη εφελκιδοποίηση των βλαβών.

Θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) σε ενηλίκους και εφήβους (≥12 ετών)

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι (≥12 ετών)

Η δόση είναι 500 mg Valtrex που πρέπει να λαμβάνεται δις ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση 1000 mg). Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω).

Για υποτροπιάζοντα επεισόδια, η θεραπεία πρέπει να είναι για τρεις έως πέντε ημέρες. Για αρχικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να είναι πιο σοβαρά, η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί στις δέκα ημέρες. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό. Για υποτροπιάζοντα επεισόδια του απλού έρπητα, αυτό πρέπει ιδανικά να γίνει κατά την πρόδρομη περίοδο ή αμέσως μετά από την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων. Το Valtrex μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη βλάβης, όταν ληφθεί με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα υποτροπής του HSV.

Επιχείλιος έρπητς

Για τον επιχείλιο έρπητα, η βαλασικλοβίρη 2000 mg δις ημερησίως για μία ημέρα είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους. Η δεύτερη δόση πρέπει να λαμβάνεται περίπου 12 h (όχι νωρίτερα από 6 h) μετά από την πρώτη δόση. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω). Κατά τη χρήση αυτού του δοσολογικού σχήματος, η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ημέρα, εφόσον έχει αποδειχθεί

ότι αυτό δεν παρέχει πρόσθετο κλινικό όφελος. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με το πρωϊμότερο σύμπτωμα επιχείλιου έρπητα (π.χ. μυρμηκίαση, κνησμός ή αίσθημα καύσου).

Ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες

Για τη θεραπεία του HSV σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες, η δοσολογία είναι 1000 mg δις ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες, μετά από την αξιολόγηση της βαρύτητας της κλινικής κατάστασης και της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς. Για τα αρχικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να είναι περισσότερο σοβαρά, η θεραπεία μπορεί να χρειασθεί να παραταθεί στις δέκα ημέρες. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίζει το νωρίτερο δυνατόν. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω). Για μέγιστο κλινικό όφελος, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εντός 48 ωρών. Συνιστάται αυστηρή παρακολούθηση της εξέλιξης των βλαβών.

Καταστολή υποτροπών λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) σε ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι (≥12 ετών)

Η δόση είναι 500 mg Valtrex που πρέπει να λαμβάνονται άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς με πολύ συχνές υποτροπές (≥ 10/έτος απουσία θεραπείας) μπορεί να αποκομίσουν πρόσθετο όφελος από την ημερήσια δόση των 500 mg που λαμβάνεται ως δύο ισόποσες δόσεις (250 mg δις ημερησίως). Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω). Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας.

Ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες

Η δόση είναι 500 mg Valtrex δις ημερησίως. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω). Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας.

Προφύλαξη από λοίμωξη και νόσο με κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Η δοσολογία του Valtrex είναι 2000 mg τέσσερις φορές την ημέρα και πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά από τη μεταμόσχευση. Αυτή η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω).

Η διάρκεια της θεραπείας θα είναι συνήθως 90 ημέρες, αλλά μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Ειδικό πληθυσμοί

Παιδιά

Η αποτελεσματικότητα του Valtrex σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει αξιολογηθεί.

Ηλικιωμένοι

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα νεφρικής δυσλειτουργίας στους ηλικιωμένους και η δόση πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παρακάτω). Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση Valtrex σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση. Η δόση του Valtrex πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Σε ασθενείς σε περιοδική αιμοδιύλιση, η δόση του Valtrex πρέπει να χορηγείται αφού μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοδιύλισης. Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται συχνά, ειδικά κατά τις περιόδους στις οποίες αλλάζει γρήγορα η νεφρική λειτουργία π.χ. αμέσως μετά από μεταμόσχευση

νεφρού ή αφομοίωση του μοσχεύματος. Η δοσολογία του Valtrex πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες με δόση 1000 mg βαλασικλοβίρης σε ενήλικες ασθενείς δείχνουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια κίρρωση (διατήρηση ηπατικής συνθετικής λειτουργίας). Δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (ηπατική συνθετική δυσλειτουργία και ενδείξεις πυλαιοσυστηματικής διαφυγής) δεν υποδεικνύουν ανάγκη για αναπροσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Για υψηλότερες δόσεις (4000 mg ή περισσότερο την ημέρα), βλέπε παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1: ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Θεραπευτική ένδειξη	Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)	Δοσολογία βαλασικλοβίρης*
Λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-του έρπητα ζωστήρα (VZV)		
Θεραπεία έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες	≥ 50 30 έως 49 10 έως 29 10	1000 mg τρις ημερησίως 1000 mg δις ημερησίως 1000 mg άπαξ ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)		
Θεραπεία λοιμώξεων από HSV		
- ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι	≥ 30 < 30	500 mg δις ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
- ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες	≥ 30 < 30	1.000 mg δις ημερησίως 1.000 mg άπαξ ημερησίως
Θεραπεία επιχείλιου έρπητα σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και εφήβους (εναλλακτικό σχήμα 1 ημέρας)	≥50 30 έως 49 10 έως 29 <10	2000 mg δις σε μία ημέρα 1000 mg δις σε μία ημέρα 500 mg δις σε μία ημέρα 500 mg εφάπαξ δόση
Καταστολή λοιμώξεων από HSV		
- ανοσοεπαρκείς ενήλικες και έφηβοι	≥ 30 < 30	500 mg άπαξ ημερησίως ^b 250 mg άπαξ ημερησίως
- ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες	≥ 30 < 30	500 mg δις ημερησίως 500 mg άπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)		
Προφύλαξη από CMV σε αποδέκτες μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου σε ενήλικες και εφήβους	≥75 50 έως <75 25 έως <50 10 έως <25 <10 ή κατά την αιμοδιύλιση	2000 mg τέσσερις φορές ημερησίως 1500 mg τέσσερις φορές ημερησίως 1500 mg τρις ημερησίως 1500 mg δις ημερησίως 1500 mg άπαξ ημερησίως

^a Για ασθενείς σε περιοδική αιμοδιύλιση, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά το πέρας της συνεδρίας τις ημέρες της διύλισης.

^b Για την καταστολή του HSV σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ιστορικό ≥10 υποτροπών/έτος, μπορεί να ληφθούν καλύτερα αποτελέσματα με 250 mg δις ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στην βαλασικλοβίρη ή την ασικλοβίρη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατάσταση ενυδάτωσης

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, ώστε να διασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη υγρών σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αφυδάτωσης, ειδικά στους ηλικιωμένους.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η ασικλοβίρη αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση, επομένως, η δόση της βαλασικλοβίρης πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία και, επομένως, σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη για μείωση της δόσης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδείξεις αυτών των αποτελεσμάτων. Στις αναφερόμενες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις ήταν γενικώς αναστρέψιμες κατά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Χρήση υψηλότερων δόσεων βαλασικλοβίρης σε ηπατική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση ήπατος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση υψηλότερων δόσεων βαλασικλοβίρης (4000 mg ή περισσότερο την ημέρα) σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με βαλασικλοβίρη σε μεταμόσχευση ήπατος και επομένως απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 4000 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Χρήση για θεραπεία του έρπητα ζωστήρα

Η κλινική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενδοφλέβιας αντιικής θεραπείας εάν η ανταπόκριση στην θεραπεία από το στόμα θεωρείται απίθανο να επαρκεί.

Ασθενείς με επιπλεγμένο έρπητα ζωστήρα, δηλαδή εκείνοι με σπλαχνική συμμετοχή, διεσπαρμένο ζωστήρα, κινητικές νευροπάθειες, εγκεφαλίτιδα και αγγειακές εγκεφαλικές επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντιική θεραπεία.

Επιπλέον, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με οφθαλμικό ζωστήρα, ή εκείνοι που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο διασποράς της νόσου και συμμετοχή σπλαχνικού οργάνου, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντιική θεραπεία.

Μετάδοση του έρπητα των γεννητικών οργάνων

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν να αποφεύγουν την σεξουαλική επαφή όταν υπάρχουν συμπτώματα ακόμα κι αν έχει ξεκινήσει αγωγή με κάποιο αντιικό. Κατά διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας με αντιικούς παράγοντες, η συχνότητα της ιικής απόπτωσης μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, ο κίνδυνος μετάδοσης εξακολουθεί να είναι πιθανός. Επομένως εκτός από τη θεραπεία με βαλασικλοβίρη, συνιστάται οι ασθενείς να επιδίδονται σε ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές.

Χρήση σε οφθαλμική λοίμωξη από HSV

Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται στενά η κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας αντιικής θεραπείας εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία από το στόμα είναι απίθανο να επαρκεί.

Χρήση σε CMV λοίμωξη

Δεδομένα αποτελεσματικότητας της βαλασικλοβίρης από μεταμοσχευθέντες ασθενείς (~200) με υψηλό κίνδυνο CMV νόσου (π.χ δότης CMV-θετικός/λήπτης CMV αρνητικός ή χρήση επαγωγικής θεραπείας σφαιρίνης κατά των κυττάρων του θύμου) υποδεικνύουν ότι η βαλασικλοβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν η ανησυχία ως προς την ασφάλεια αποκλείουν τη χρήση βαλγκανσικλοβίρης ή γανσικλοβίρης.

Η υψηλή δόση βαλασικλοβίρης που απαιτείται για την προφύλαξη από μεγαλοκυτταροϊό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του ΚΝΣ, από ότι παρατηρήθηκαν με χαμηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν για άλλες ενδείξεις (βλέπε

παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μεταβολές στην νεφρική λειτουργία και οι δόσεις να ρυθμίζονται ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο συνδυασμός βαλασικλοβίρης με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό εφαρμόζεται στην παράλληλη χορήγηση με αμινογλυκοσίδες, οργανικές ενώσεις λευκόχρυσου, ιωδιούχα σκιαγραφικά, μεθοτρεξάτη, πενταμιδίνη, φοσκαρνέτη, κυκλοσπορίνη και τακρόλιμο.

Η ασικλοβίρη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα με ενεργό νεφρική σωληναριακή απέκκριση. Μετά από 1000 mg βαλασικλοβίρης, η σιμετιδίνη και η προβενεσίδη μειώνουν τη νεφρική κάθαρση της ασικλοβίρης και αυξάνουν την AUC της ασικλοβίρης κατά περίπου 25% και 45% αντίστοιχα, με αναστολή της ενεργού νεφρικής απέκκρισης της ασικλοβίρης. Σιμετιδίνη και προβενεσίδη που ελήφθησαν μαζί με βαλασικλοβίρη, αύξησαν την AUC της ασικλοβίρης κατά περίπου 65%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (περιλαμβανομένης π.χ της τενοφοβίρης) που χορηγούνται παράλληλα και ανταγωνίζονται ή αναστέλλουν την ενεργό σωληναριακή απέκκριση, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ασικλοβίρης με αυτόν τον μηχανισμό. Ομοίως, η χορήγηση βαλασικλοβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της παράλληλα χορηγούμενης ουσίας στο πλάσμα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες εκθέσεις ασικλοβίρης από βαλασικλοβίρη (π.χ. σε δόσεις για θεραπεία του έρπητα ζωστήρα ή προφύλαξη από CMV), απαιτείται προσοχή κατά την παράλληλη χορήγηση με φάρμακα που αναστέλλουν την ενεργό νεφρική σωληναριακή απέκκριση.

Έχουν εμφανισθεί αυξήσεις στην AUC πλάσματος της ασικλοβίρης και του αδρανούς μεταβολίτη του mycophenolate mofetil, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, όταν τα φάρμακα συγχωρηγούνται. Δεν παρατηρούνται μεταβολές στις μέγιστες συγκεντρώσεις ή στις AUC με τη συγχωρήγηση βαλασικλοβίρης και mycophenolate mofetil σε υγιείς εθελοντές. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτού του συνδυασμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση βαλασικλοβίρης και μέτρια ποσότητα δεδομένων σχετικά με τη χρήση ασικλοβίρης κατά την κύηση είναι διαθέσιμα από μητρώα κήσεων (τα οποία τεκμηριώνουν τις εκβάσεις κήσεων σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε βαλασικλοβίρη ή σε από του στόματος ή ενδοφλέβια ασικλοβίρη (δραστικός μεταβολίτης της βαλασικλοβίρης); 111 και 1246 εκβάσεις (29 και 756 εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κήσεως αντίστοιχα) και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν δείχνουν δυσπλαστική τοξικότητα ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν αναπαραγωγική τοξικότητα για την βαλασικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η βαλασικλοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από τη θεραπεία υπερτερούν του ενδεχόμενου κινδύνου.

Γαλουχία

Η ασικλοβίρη, ο κύριος μεταβολίτης της βαλασικλοβίρης, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις βαλασικλοβίρης δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνίδια/νεογνά καθώς η καταπνόμενη από το παιδί δόση είναι μικρότερη από το 2% της θεραπευτικής δόσης ενδοφλέβιας ασικλοβίρης για την αντιμετώπιση του νεογνικού έρπητα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η βαλασικλοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια του θηλασμού και μόνο εάν ενδείκνυται κλινικά.

Γονιμότητα

Η βαλασικλοβίρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρουραίους, χορηγούμενη από το στόμα. Σε υψηλές δόσεις παρεντερικά χορηγούμενης ασικλοβίρης έχουν παρατηρηθεί ατροφία των όρχεων και

ασπερματογέννεση σε αρουραίους και σκύλους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ανθρώπους με τη βαλασικλοβίρη αλλά δεν αναφέρθηκαν μεταβολές στον αριθμό, την κινητικότητα ή την μορφολογία του σπέρματος, σε 20 ασθενείς μετά από 6 μήνες ημερήσιας θεραπείας με 400 έως 1000 mg ασικλοβίρης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Valtrex πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών του ασθενούς. Περαιτέρω, τυχόν αρνητικές επιπτώσεις σε αυτές τις δραστηριότητες δεν μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογία της δραστικής ουσίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον μία ένδειξη από ασθενείς που έλαβαν Valtrex σε κλινικές δοκιμές, ήταν κεφαλαλγία και ναυτία. Οι πιο σοβαρές ΑΕ, όπως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικές διαταραχές, αναλύονται λεπτομερέστερα σε άλλες παραγράφους της επισήμανσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σωματικό σύστημα οργάνων και συχνότητα.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιούνται οι παρακάτω κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$,
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$,
Όχι συχνές	$\geq 1/1000$ έως $< 1/100$,
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$,
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$

Για την ανάθεση κατηγοριών συχνότητας σε ΑΕ χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα κλινικών μελετών εάν, στις μελέτες, υπήρχαν ενδείξεις συσχέτισης με βαλασικλοβίρη.

Για ΑΕ που επισημάνθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε η πιο συντηρητική τιμή εκτίμησης σημείου (“κανόνας των τριών”) για τον προσδιορισμό της κατηγορίας συχνότητας της ΑΕ. Για ΑΕ που επισημάνθηκαν ότι σχετίζονται με τη βαλασικλοβίρη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα της ΑΕ στη μελέτη για τον προσδιορισμό της κατηγορίας συχνότητάς της. Η βάση δεδομένων ασφαλείας από κλινικές δοκιμές στηρίζεται σε έκθεση 5855 ατόμων σε βαλασικλοβίρη στα πλαίσια κλινικών δοκιμών που αφορούσαν μια σειρά ενδείξεων (θεραπεία έρπητα ζωστήρα, καταστολή έρπητα γεννητικών οργάνων & θεραπεία αφθών).

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Ναυτία

Δεδομένα μετά από την εμπορική κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Λευκοπενία, θρομβοπενία

Η λευκοπενία αναφέρεται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναφυλαξία

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη

Όχι συχνές: Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, μειωμένη συνείδηση, τρόμος, διέγερση

Σπάνιες: Αταξία, δυσαρθρία, σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, κώμα, ψυχωσικά συμπτώματα.

Νευρολογικές διαταραχές, ενίοτε σοβαρές, μπορεί να συνδέονται με εγκεφαλοπάθεια και συμπεριλαμβάνουν σύγχυση, διέγερση, σπασμούς, ψευδαισθήσεις, κώμα. Αυτές οι ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες και συνήθως διαπιστώνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή με λοιπούς παράγοντες προδιάθεσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων που έλαβαν υψηλές δόσεις (8 g ημερησίως) Valtrex για προφύλαξη από CMV, οι νευρολογικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν συχνότερα σε σχέση με χαμηλότερες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν για άλλες ενδείξεις.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Έμετος, διάρροια

Όχι συχνές: Κοιλιακή δυσφορία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Αναστρέψιμες αυξήσεις ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (π.χ. χολερυθρίνη, ηπατικά ένζυμα).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξανθήματα συμπεριλαμβανομένων φωτοευαισθησίας, κνησμού

Όχι συχνές: κνίδωση,

Σπάνιες: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Νεφρικό άλγος

Σπάνιες: Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες).

Το νεφρικό άλγος μπορεί να συνδέεται με νεφρική ανεπάρκεια.

Έχει ακόμη αναφερθεί ενδοσωληνιακό ίζημα κρυστάλλων ασκιοβίρης στο νεφρό. Κατά τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη υγρών (βλέπε παράγραφο 4.4)

Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς

Έχουν υπάρξει αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας, μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενίας (ενίοτε σε συνδυασμό) σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ενηλίκους ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνους με προχωρημένη νόσο HIV, οι οποίοι έλαβαν υψηλές δόσεις (8 g ημερησίως) βαλασικλοβίρης για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα σε κλινικές μελέτες. Αυτά τα ευρήματα έχουν ακόμη παρατηρηθεί σε ασθενείς που δεν έλαβαν βαλασικλοβίρη και παρουσιάζουν τις ίδιες υποκείμενες ή συνοδούς καταστάσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Σε ασθενείς που έλαβαν υπερβολικές δόσεις βαλασικλοβίρης έχουν αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικά συμπτώματα, στα οποία συμπεριλαμβάνεται η σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, μειωμένη συνείδηση και κώμα. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστεί ναυτία και έμετος. Απαιτείται προσοχή για την πρόληψη ακούσιας υπερδοσολογίας. Πολλές από τις αναφερόμενες περιπτώσεις συμπεριελάμβαναν ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν επανειλημμένες υπερδοσολογίες, λόγω έλλειψης κατάλληλης μείωσης της δοσολογίας.

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά για σημεία τοξικότητας. Η αιμοδιύλιση ενισχύει σημαντικά την αφαίρεση της ασικλοβίρης από το αίμα και μπορεί, επομένως, να θεωρηθεί επιλογή αντιμετώπισης στην περίπτωση συμπτωματικής υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια με εξαίρεση αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AB11.

Μηχανισμός δράσης

Η βαλασικλοβίρη, ένα αντι-ικό, είναι ο L-βαλινικός εστέρας της ασικλοβίρης. Η ασικλοβίρη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της πουρίνης (γουανίνης).

Η βαλασικλοβίρη μετατρέπεται γρήγορα και σχεδόν εξολοκλήρου σε ασικλοβίρη και βαλίνη στον άνθρωπο, μάλλον από το ένζυμο που αναφέρεται ως υδρολάση της βαλασικλοβίρης.

Η ασικλοβίρη είναι ειδικός αναστολέας των ιών του έρπητα με *in vitro* δράση έναντι των ιών του απλού έρπητα (HSV) τύπου 1 και τύπου 2, του ιού της ανεμοβλογιάς-του έρπητα ζωστήρα (VZV), του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του ιού Epstein-Barr (EBV) και του ανθρώπινου ιού του έρπητα 6 (HHV-6). Η ασικλοβίρη αναστέλλει τη σύνθεση του DNA του ιού του έρπητα όταν φωσφορυλιωθεί στη δραστική τριφωσφορική μορφή.

Το πρώτο στάδιο της φωσφορυλίωσης απαιτεί τη δράση ενός ειδικού για τον ιό ενζύμου. Στην περίπτωση των HSV, VZV και EBV, αυτό το ένζυμο είναι η ιική θυμιδινική κινάση (TK), η οποία είναι παρούσα μόνο σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό. Η εκλεκτικότητα διατηρείται στον CMV με τη φωσφορυλίωση, τουλάχιστον εν μέρει, να μεσολαβείται από το γονιδιακό παράγωγο της φωσφοτρανσφεράσης UL97. Αυτή η απαίτηση για ενεργοποίηση της ασικλοβίρης από ειδικό για τον ιό ένζυμο εξηγεί εν πολλοίς την εκλεκτικότητα της.

Η διαδικασία της φωσφορυλίωσης ολοκληρώνεται (μετατροπή από μονοφωσφορική σε τριφωσφορική) από κυτταρικές κινάσες. Η τριφωσφορική ασικλοβίρη αναστέλλει ανταγωνιστικά την ιική DNA πολυμεράση και η ενσωμάτωση αυτού του νουκλεοσιδικού αναλόγου οδηγεί σε υποχρεωτική διακοπή της αλύσου, διακόπτοντας τη σύνθεση ιικού DNA και, επομένως, αναστέλλοντας τον ικό αναδιπλασιασμό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ανοχή στην ασικλοβίρη οφείλεται συνήθως σε φαινότυπο με έλλειμμα θυμιδινικής κινάσης που οδηγεί σε ιό με μειονέκτημα στον φυσικό ξενιστή. Μειωμένη ευαισθησία σε ασικλοβίρη έχει περιγραφεί ως αποτέλεσμα ανεπαίσθητων αλλαγών στην ιική θυμιδινική κινάση ή τη DNA πολυμεράση. Η λοιμογονικότητα αυτών των παραλλαγών μοιάζει με εκείνη του ιού φυσικού τύπου.

Παρακολούθηση κλινικών απομονωμένων στελεχών HSV και VZV από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ή προφύλαξη με ασικλοβίρη, αποκάλυψε ότι ιός με μειωμένη ευαισθησία στην ασικλοβίρη

είναι εξαιρετικά σπάνιος στον ανοσοεπαρκή ξενιστή και συναντάται σπάνια σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένα άτομα π.χ. αποδέκτες μεταμόσχευσης οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για κακοήγη νόσο και άτομα με μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Κλινικές μελέτες

Λοίμωξη από τον ιό της ανεμοβλογιάς του έρπητα ζωστήρα

Το Valtrex επιταχύνει την αποδρομή του πόνου: μειώνει τη διάρκεια του σχετιζόμενου με ζωστήρα άλγους και την αναλογία ασθενών με αυτό, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται οξεία και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 50 ετών επίσης μεθερπητική νευραλγία. Το Valtrex μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα.

Η ενδοφλέβια θεραπεία γενικώς θεωρείται πρότυπο για τη θεραπεία του ζωστήρα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα δείχνουν κλινικό όφελος για την βαλασικλοβίρη στη θεραπεία λοίμωξης από VZV (έρπητα ζωστήρα) σε ορισμένους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται εκείνοι με καρκίνο συμπαγούς οργάνου, HIV, αυτοάνοσες νόσους, λέμφωμα, λευχαιμία και μεταμοσχεύσεις αρχέγονων κυττάρων.

Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα

Η βαλασικλοβίρη για οφθαλμικές λοιμώξεις από HSV πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις κείμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Μελέτες με βαλασικλοβίρη στη θεραπεία και την καταστολή του έρπητα των γεννητικών οργάνων διεξήχθησαν σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV/HSV με διάμεσο αριθμό CD4 > 100 κύτταρα/mm³. Η βαλασικλοβίρη 500 mg δις ημερησίως ήταν ανώτερη από 1000 mg άπαξ ημερησίως για την καταστολή συμπτωματικών υποτροπών. Η βαλασικλοβίρη 1000 mg δις ημερησίως για τη θεραπεία υποτροπών ήταν συγκρίσιμη με από του στόματος ασικλοβίρη 200 mg πέντε φορές ημερησίως ως προς τη διάρκεια του επεισοδίου του έρπητα. Η βαλασικλοβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.

Η αποτελεσματικότητα της βαλασικλοβίρης για τη θεραπεία άλλων δερματικών λοιμώξεων από HSV έχει τεκμηριωθεί. Η βαλασικλοβίρη έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του επιχείλιου έρπητα, την βλεννογονίτιδα λόγω χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, την επανενεργοποίηση του HSV από ανάπλαση προσώπου και τον έρπητα gladiatum. Με βάση την ιστορική εμπειρία με ασικλοβίρη, η βαλασικλοβίρη είναι πιθανόν να είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασικλοβίρη για τη θεραπεία του πολύμορφου ερυθήματος, του ερπητικού εκζέματος και της ερπητικής παρωνυχίας.

Η βαλασικλοβίρη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες εάν λαμβάνεται ως κατασταλτική θεραπεία και συνδυάζεται με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές. Μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 1.484 ετερόφυλα, ανοσοεπαρκή ενήλικα ζευγάρια εκ των οποίων ο ένας δεν είχε HSV-2 λοίμωξη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές μειώσεις του κινδύνου μετάδοσης: 75 % (συμπτωματική HSV-2 πρόσληψη), 50 % (HSV-2 ορομετατροπή) και 48 % (συνολική HSV-2 πρόσληψη) για την βαλασικλοβίρη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ατόμων που έλαβαν μέρος σε υπομελέτη για την ιική απόπτωση, η βαλασικλοβίρη μείωσε σημαντικά την ιική απόπτωση κατά 73 % συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της μετάδοσης).

Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (βλέπε παράγραφο 4.4)

Προφύλαξη από CMV με βαλασικλοβίρη σε ασθενείς που έλαβαν μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (νεφρό, καρδιά), μειώνει την εμφάνιση οξείας απόρριψης του μοσχεύματος, ευκαιριακών λοιμώξεων και λοιπών λοιμώξεων από ερπητοϊούς (HSV, VZV). Δεν υπάρχει απευθείας συγκριτική μελέτη έναντι της βαλγκανσικλοβίρης για να ορισθεί η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών που έλαβαν μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βαλασικλοβίρη είναι προφάρμακο της ασικλοβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ασικλοβίρης από τη βαλασικλοβίρη είναι περίπου 3,3 έως 5,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται ιστορικά για την από του στόματος ασικλοβίρη. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η βαλασικλοβίρη απορροφάται καλά και γρήγορα και μετατρέπεται σχεδόν εξολοκλήρου σε ασικλοβίρη και βαλίνη. Αυτή η μετατροπή μάλλον μεσολαβείται από ένα ένζυμο που απομονώνεται από το ανθρώπινο ήπαρ και αναφέρεται ως υδρολάση της βαλασικλοβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ασικλοβίρης από 1000 mg βαλασικλοβίρης είναι 54% και δεν μειώνεται με το φαγητό. Η φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης δεν είναι ανάλογη της δόσης. Το ποσοστό και ο βαθμός απορρόφησης μειώνεται με την αύξηση της δόσης, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της C_{max} μικρότερη της αναλογικής μέσα στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε δόσεις άνω των 500 mg. Εκτιμήσεις παραμέτρων φαρμακοκινητικής (PK) της ασικλοβίρης μετά από εφάπαξ δόσεις 250 έως 2000 mg βαλασικλοβίρης σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία παρουσιάζονται παρακάτω.

Παράμετρος PK ασικλοβίρης		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	μικρογραμμάρια/mL	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	ώρες (h)	0,75 (0,75– 1,5)	1,0 (0,75– 2,5)	2,0 (0,75– 3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.μικρογραμμάρια/mL	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, T_{max} = χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου. Οι τιμές για τις C_{max} και AUC δηλώνουν τη μέση τιμή ± συνήθη απόκλιση. Οι τιμές για τον T_{max} δηλώνουν τη μέση τιμή και το εύρος.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμετάβλητης βαλασικλοβίρης στο πλάσμα είναι μόλις το 4% περίπου των μέγιστων επιπέδων της ασικλοβίρης, παρουσιάζονται σε διάμεσο διάστημα 30 έως 100 min μετά από τη δόση και βρίσκονται στο όριο της ποσοτικοποίησης ή κάτω από αυτό 3 h μετά από τη δόση. Τα προφίλ φαρμακοκινητικής της βαλασικλοβίρης και της ασικλοβίρης είναι παρόμοια μετά από εφάπαξ και επαναληπτική χορήγηση της δόσης. Η λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, απλό έρπητα και HIV δεν αλλάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης και της ασικλοβίρης μετά από χορήγηση βαλασικλοβίρης από το στόμα σε σχέση με υγιείς ενήλικους. Σε αποδέκτες μεταμόσχευσης που έλαβαν βαλασικλοβίρη 2000 mg 4 φορές ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ασικλοβίρης είναι παρόμοιες με εκείνες σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν την ίδια δόση ή μεγαλύτερες. Οι εκτιμώμενες ημερήσιες AUC είναι σαφώς μεγαλύτερες.

Κατανομή

Η σύνδεση της βαλασικλοβίρης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι πολύ χαμηλή (15%). Η διείσδυση στο CSF, η οποία προσδιορίζεται από την αναλογία CSF/AUC πλάσματος, είναι ανεξάρτητη της νεφρικής λειτουργίας και ήταν περίπου το 25% για την ασικλοβίρη και τον μεταβολίτη 8-OH-ACV και περίπου 2,5% για τον μεταβολίτη CMMG.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η βαλασικλοβίρη μετατρέπεται σε ασικλοβίρη και L-βαλίνη με μεταβολισμό πρώτης διόδου από το έντερο ή/και το ήπαρ. Η ασικλοβίρη μετατρέπεται σε μικρό βαθμό στους μεταβολίτες 9(καρβοξυμεθοξυ)μεθυλγουανίνη (CMMG) με αλκοόλ και αλδεϋδική αφυδρογονάση και σε 8-υδροξυ-ασικλοβίρη (8-OH-ACV) με αλδεϋδική οξειδάση. Περίπου το 88% της συνολικής συνδυασμένης έκθεσης στο πλάσμα μπορεί να αποδοθεί στην ασικλοβίρη, το 11% στην CMMG και το 1% στην 8-OH-ACV. Ούτε η βαλασικλοβίρη, ούτε η ασικλοβίρη μεταβολίζονται από ένζυμο του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Η βαλασικλοβίρη αποβάλλεται στα ούρα κυρίως ως ασικλοβίρη (περισσότερο από το 80% της δόσης που ανακτάται) και ως μεταβολίτης της ασικλοβίρης CMMG (περίπου το 14% της δόσης που ανακτάται). Ο μεταβολίτης 8-OH-ACV ανιχνεύεται μόνο σε μικρές ποσότητες στα ούρα (< 2% της δόσης που ανακτάται). Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης της βαλασικλοβίρης ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ημιζωή αποβολής της ασικλοβίρης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ και πολλαπλή χορήγηση της δόσης με βαλασικλοβίρη είναι περίπου 3 h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποβολή της ασικλοβίρης συσχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία και η έκθεση σε ασικλοβίρη θα αυξηθεί με αυξημένη νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η μέση ημιζωή αποβολής της ασικλοβίρης μετά από χορήγηση βαλασικλοβίρης είναι περίπου 14 ώρες, σε σχέση με περίπου 3 ώρες για τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η έκθεση σε ασικλοβίρη και στους μεταβολίτες της CMMG και 8-OH-ACV στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) αξιολογήθηκε σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων βαλασικλοβίρης σε 6 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μέση κάθαρση κρεατινίνης 111 mL/min, εύρος 91-144 mL/min), οι οποίοι έλαβαν 2000 mg ανά 6 ώρες και 3 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση CL_{Cr} 26 mL/min, εύρος 17-31 mL/min), οι οποίοι έλαβαν 1500 mg ανά 12 ώρες. Στο πλάσμα, καθώς και στο CSF, οι συγκεντρώσεις της ασικλοβίρης, της CMMG και της 8-OH-ACV ήταν, κατά μέσο όρο, 2, 4 και 5-6 φορές υψηλότερες αντίστοιχα, σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η ηπατική δυσλειτουργία μειώνει το ποσοστό μετατροπής της βαλασικλοβίρης σε ασικλοβίρη, αλλά όχι τον βαθμό της μετατροπής. Η ημιζωή της ασικλοβίρης δεν επηρεάζεται.

Έγκυες γυναίκες

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της βαλασικλοβίρης και της ασικλοβίρης κατά την όψιμη κύηση δείχνει ότι η κύηση δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βαλασικλοβίρης.

Μεταφορά στη μητρικό γάλα

Μετά από χορήγηση δόσης 500 mg βαλασικλοβίρης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ασικλοβίρης (C_{max}) στο μητρικό γάλα κυμάνθηκαν από 0,5 έως 2,3 φορές την αντίστοιχη συγκέντρωση ασικλοβίρης στον ορό της μητέρας. Η μέση συγκέντρωση ασικλοβίρης στο μητρικό γάλα ήταν 2,24 μικρογραμμάρια/ml (9,95 micromoles/L) Με δοσολογία 500 mg βαλασικλοβίρης δύο φορές την ημέρα στην μητέρα, αυτό το επίπεδο θα εκθέσει ένα νεογνό που θηλάζει σε ημερήσια δοσολογία ασικλοβίρης από το στόμα 0,61 mg/kg/ημερησίως. Η ημιζωή αποβολής της ασικλοβίρης από το μητρικό γάλα ήταν παρόμοια με αυτή του ορού. Αμετάβλητη βαλασικλοβίρη δεν ανιχνεύθηκε στον ορό της μητέρας, το μητρικό γάλα ή στα ούρα του νεογνού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Η βαλασικλοβίρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν δόση από το στόμα.

Η βαλασικλοβίρη δεν ήταν τερατογόνος στον αρουραίο ή το κουνέλι. Η βαλασικλοβίρη μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου σε ασικλοβίρη. Ταυτόχρονη χορήγηση ασικλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτούς ελέγχους δεν παρήγαγε τερατογόνους δράσεις στον αρουραίο ή στο κουνέλι. Σε πρόσθετες μελέτες στον αρουραίο, εμβρυϊκές ανωμαλίες και τοξικότητα της μητέρας παρατηρήθηκαν σε υποδόριες δόσεις που οδήγησαν σε επίπεδα ασικλοβίρης στο πλάσμα ίσα με 100 μικρογραμμάρια/mL (> 10 φορές υψηλότερα από την εφάπαξ δόση βαλασικλοβίρης 2000 mg σε ανθρώπους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Ποβιδόνη

Στεατικό μαγνήσιο

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυσορβικό 80 (μόνο τα δισκία των 500 και 1000 mg)

Μπλε μελάνι εκτύπωσης FT203 που περιέχει κυανό (E133) (μόνο τα δισκία των 250 mg και 1000 mg)

Κηρός καρναούβης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία των 250 mg, δισκία των 1000 mg

Δύο χρόνια

Δισκία των 500 mg

Τρία χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες blister από πολυβινυλοχλωρίδιο/φύλλο αλουμινίου.

Δισκία των 250 mg

Συσκευασίες των 60 δισκίων

Δισκία των 500 mg

Συσκευασίες των 10, 30, 42, 90 ή 112 δισκίων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Δισκία των 1000 mg
Συσκευασίες των 21 δισκίων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 250 mg βαλασικλοβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 500 mg βαλασικλοβίρης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
10 δισκία
30 δισκία
42 δισκία
90 δισκία
112 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βαλασικλοβίρη ισοδύναμη με 1.000 mg βαλασικλοβίρης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
21 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα 1) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα 1) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Valtrex και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα 1) 1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλασικλοβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Valtrex και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Valtrex
3. Πώς να πάρετε το Valtrex
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Valtrex
6. Λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Valtrex και ποια είναι η χρήση του

Το Valtrex ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιικά. Δρα εξολοθρεύοντας ή διακόπτοντας την ανάπτυξη ιών που ονομάζονται απλός έρπης, ανεμοβλογιά-έρπης ζωστήρας και κυτταρομεγαλοϊός.

Το Valtrex μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τα εξής:

- αντιμετώπιση έρπητα ζωστήρα (σε ενήλικους)
- αντιμετώπιση λοιμώξεων του δέρματος από απλό έρπητα και έρπητα των γεννητικών οργάνων (σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας > 12 ετών). χρησιμοποιείται ακόμη για να συντελέσει στην πρόληψη της επανεμφάνισης αυτών των λοιμώξεων.
- αντιμετώπιση επιχείλιου έρπητα (σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας > 12 ετών)
- πρόληψη λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό μετά από μεταμοσχεύσεις οργάνων (σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας > 12 ετών)
- θεραπεία και πρόληψη των οφθαλμικών λοιμώξεων από απλό έρπητα

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Valtrex

Μην πάρετε το Valtrex

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην βαλασικλοβίρη ή την ασικλοβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό (παρατίθενται στην παράγραφο 6).

- Μην πάρετε το Valtrex εάν αυτό εφαρμόζεται σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Valtrex.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Valtrex

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Valtrex εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- είστε άνω των 65 ετών
- έχετε αδύνατο ανοσοποιητικό σύστημα

Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα παραπάνω εφαρμόζονται σε εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Valtrex.

Πρόληψη μετάδοσης έρπητα των γεννητικών οργάνων σε άλλους

Εάν παίρνετε Valtrex για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη έρπητα των γεννητικών οργάνων ή εάν είχατε παρουσιάσει έρπητα των γεννητικών οργάνων στο παρελθόν, πρέπει και πάλι να επιδίδεστε σε ασφαλές σεξ, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται η χρήση προφυλακτικών. Αυτό είναι σημαντικό για να προληφθεί η μετάδοση της λοίμωξης από εσάς σε άλλους. Δεν πρέπει να κάνετε σεξ εάν έχετε έρπητα των γεννητικών οργάνων ή φουσαλίδες.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, συμπεριλαμβανομένων φυτικών θεραπειών.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε τυχόν άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τους νεφρούς. Σε αυτά περιλαμβάνονται: αμινογλυκοσίδες, οργανικές ενώσεις λευκόχρυσου, ιωδιούχα σκιαγραφικά, μεθοτρεξάτη, πενταμιδίνη, φοσκαρνέτη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμος, σιμετιδίνη και προβενεσίδη.

Παρακαλείσθε να ενημερώνετε πάντοτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας σχετικά με άλλα φάρμακα εάν παίρνετε το Valtrex για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα ή αφού υποβληθείτε σε μεταμόσχευση οργάνου.

Κύηση και θηλασμός

Η χρήση Valtrex συνήθως δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, μην πάρετε Valtrex χωρίς να συνηγορηθείτε με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εκτιμήσει το όφελος για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας από τη λήψη Valtrex ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Οδήγηση ή χειρισμός μηχανών

Τα Valtrex μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις που επηρεάζουν την ικανότητα σας για οδήγηση.

➔ Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές εκτός εάν είστε βέβαιοι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

3. Πως να πάρετε το Valtrex

Πάντοτε να παίρνετε το Valtrex αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η δόση που θα πάρετε θα εξαρτηθεί από το γιατί σας χορήγησε ο γιατρός Valtrex. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Θεραπεία έρπητα ζωστήρα

- Η συνήθης δόση είναι 1000 mg (ένα δισκίο των 1000 mg ή δύο δισκία των 500 mg) τρεις φορές την ημέρα.
- Πρέπει να πάρετε Valtrex για επτά ημέρες.

Θεραπεία επιχείλιου έρπητα

- Η συνήθης δόση είναι 2000 mg (δύο δισκία των 1000 mg ή τέσσερα δισκία των 500 mg) δύο φορές την ημέρα.
- Η δεύτερη δόση πρέπει να λαμβάνεται 12 ώρες (όχι νωρίτερα από 6 h) μετά από την πρώτη δόση
- Πρέπει να πάρετε Valtrex για μία ημέρα (δύο δόσεις) μόνο.

Θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος από απλό έρπητα και έρπητα των γεννητικών οργάνων

- Η συνήθης δόση είναι 500 mg (ένα δισκίο των 500 mg ή δύο δισκία των 250 mg) δύο φορές την ημέρα.
- Για την πρώτη λοίμωξη πρέπει να πάρετε Valtrex για πέντε ημέρες ή μέχρι δέκα ημέρες εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας. Για υποτροπιάζουσα λοίμωξη, η διάρκεια της θεραπείας είναι κανονικά 3-5 ημέρες.

Βοηθά στην πρόληψη της επανεμφάνισης λοιμώξεων από απλό έρπητα αφού τις παρουσιάσετε

- Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 500 mg μία φορά την ημέρα.
- Ορισμένα άτομα με συχνές υποτροπές μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου των 250 mg δύο φορές την ημέρα.
- Πρέπει να παίρνετε Valtrex μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να το διακόψετε.

Διακοπή λοίμωξης από Κυτταρομεγαλοϊό

- Η συνήθης δόση είναι 2000 mg (δύο δισκία των 1000 mg ή τέσσερα δισκία των 500 mg) τέσσερις φορές την ημέρα.
- Πρέπει να παίρνετε κάθε δόση με διαφορά περίπου 6 ωρών.
- Συνήθως θα ξεκινήσετε να παίρνετε Valtrex το συντομότερο δυνατό μετά από το χειρουργείο σας.
- Πρέπει να πάρετε Valtrex για 90 ημέρες περίπου μετά από το χειρουργείο σας, μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να το διακόψετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Valtrex εάν:

- είστε άνω των 65 ετών
 - έχετε ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα
 - έχετε νεφρικά προβλήματα.
- ➔ Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν πάρετε Valtrex.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε το Valtrex την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- Παίρνετε το Valtrex σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ή με νεφρικά προβλήματα

Είναι πολύ σημαντικό ενώ παίρνετε το Valtrex να πίνετε νερό τακτικά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτό θα συντελέσει στη μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να επηρεάσουν το νεφρό ή το νευρικό σύστημα. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά για σημεία αυτών των ενεργειών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του νευρικού συστήματος μπορεί να συμπεριλαμβάνεται το αίσθημα σύγχυσης ή διέγερσης ή το αίσθημα ασυνήθιστης υπνηλίας ή ζάλης.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Valtrex από την κανονική

Το Valtrex συνήθως δεν είναι βλαβερό, εκτός εάν πάρετε μεγάλη ποσότητα επί αρκετές ημέρες. Εάν πάρετε πάρα πολλά δισκία, μπορεί να αισθανθείτε ναυτία, να κάνετε εμετό, να παρουσιάσετε σύγχυση, διέγερση ή ασυνήθιστη υπνηλία. Μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν πάρετε πάρα πολύ Valtrex. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Valtrex

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Valtrex, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Valtrex μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε ορισμένους ανθρώπους. Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συνθήκες που πρέπει να προσέξετε

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία). Αυτές είναι σπάνιες σε άτομα που λαμβάνουν Valtrex. Ταχεία ανάπτυξη συμπτωμάτων στα οποία συμπεριλαμβάνονται:
 - έξαψη, κνησμόδες, δερματικό εξάνθημα
 - οίδημα των χειλέων, του προσώπου, του αυχένα και του λαιμού, το οποίο προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα)
 - πτώση της αρτηριακής πίεσης που οδηγεί σε κατάρρευση.
- ➔ Εάν παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε τη λήψη του Valtrex και επισκεφθείτε αμέσως γιατρό.

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος

Συχνές (επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία
- ζάλη
- έμετος
- διάρροια
- δερματική αντίδραση μετά από έκθεση στο ηλιακό φως (*φωτοευαισθησία*)
- εξάνθημα

Όχι συχνές (επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αίσθημα σύγχυσης
- βλέπετε ή ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν (*ψευδαισθήσεις*)
- έντονο αίσθημα υπνηλίας
- τρόμοι
- αίσθημα διέγερσης

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες του νευρικού συστήματος παρουσιάζονται συνήθως σε άτομα με νεφρικά προβλήματα, ηλικιωμένους ή ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων που λαμβάνουν υψηλές δόσεις Valtrex ίσες με 8 γραμμάρια ή περισσότερο την ημέρα. Συνήθως υποχωρούν όταν διακοπεί το Valtrex ή μειωθεί η δόση.

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- λαχάνιασμα (*δύσπνοια*)
- στομαχική δυσφορία

- εξάνθημα, μερικές φορές κνησμώδες, εξάνθημα που ομοιάζει με κνίδωση
- πόνος χαμηλά στην μέση (νεφρικός πόνος).

Όχι συγγές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος:

- μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (*λευκοπενία*)
- μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων, τα οποία είναι κύτταρα που συντελούν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*)
- αύξηση των ουσιών που παράγει το ήπαρ.

Σπάνιες (επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- αστάθεια κατά τη βάδιση και έλλειψη συντονισμού (*αταξία*)
- βραδεία ομιλία με κακή άρθρωση (*δυσarthρία*)
- επιληπτικές κρίσεις (*σπασμοί*)
- διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας (*εγκεφαλοπάθεια*)
- απώλεια συνείδησης (*κόμα*)
- σύγχυση ή διαταραχή της σκέψης

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες του νευρικού συστήματος παρουσιάζονται συνήθως σε άτομα με νεφρικά προβλήματα, ηλικιωμένους ή μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις Valtrex ίσες με 8 γραμμάρια ή περισσότερο την ημέρα. Συνήθως υποχωρούν όταν διακοπεί το Valtrex ή μειωθεί η δόση.

Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- νεφρικά προβλήματα κατά τα οποία έχετε λίγα ή ελάχιστα ούρα

5. Πώς να φυλάσσεται το Valtrex

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε το Valtrex μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης (Λήξη) είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Valtrex

- Η δραστική ουσία είναι η βαλασικλοβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg, 500 mg ή 1000 mg βαλασικλοβίρης (ως υδροχλωρική βαλασικλοβίρη). Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυσορβικό 80 (μόνο τα δισκία των 500 και 1000 mg)
Μπλε μελάνι εκτύπωσης FT203 που περιέχει κυανό (E133) (μόνο τα δισκία των 250 mg και 1000 mg):
Κηρός καρναούβης

Εμφάνιση του Valtrex και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Valtrex περιέχονται σε συσκευασίες blister από πολυβινυλοχλωρίδιο/φύλλο αλουμινίου.

Τα δισκία Valtrex 250 mg διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι λευκά και φέρουν την ένδειξη “GX CE7” στη μία όψη.

Τα δισκία Valtrex 500 mg διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 10, 30, 42, 90 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι λευκά και φέρουν την ένδειξη “GX CF1” στη μία όψη.

Τα δισκία Valtrex 1000 mg διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι λευκά και φέρουν την ένδειξη “GX CF2” στη μία όψη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{τηλέφωνο}>
<{φαξ}>
<{e-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Εσθονία, Φινλανδία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισλανδία, Ιρλανδία, Λετονία, Λιθουανία, Μάλτα, Νορβηγία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο: Valtrex

Γαλλία, Βέλγιο, Δανία, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Ολλανδία: Zelitrex

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]