

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMO,
VARTOJIMO BŪDŲ, RINKODAROS TEISIŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austrija	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austrija	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austrija	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Belgija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Belgija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Bulgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Kipras	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Čekijos Respublika	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė	Valtrex 500 mg	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Danija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danija	Zelitrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Danija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danija	Zelitrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Danija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danija	Zelitrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Estija	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Suomija	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Suomija	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Suomija	Valavir	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Suomija	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prancūzija	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prancūzija	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Prancūzija	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Prancūzija	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Prancūzija	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Vokietija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vokietija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Vokietija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vokietija	Valtrex S	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Vokietija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vokietija	Valtrex S 250 mg	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Graikija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Graikija	Valtrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Graikija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Graikija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Graikija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Graikija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Islandija	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Islandija	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Airija	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Airija	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Airija	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Airija	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Latvija	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Latvija	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Lietuva	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Nyderlandai	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nyderlandai	Zelitrex 500 mg	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Nyderlandai	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nyderlandai	Zelitrex 250 mg	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegija	Valtrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Lenkija	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalija	Valtrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalija	Valavir	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalija	Valavir	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Portugalija	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalija	Valavir	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Rumunija	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Slovakijos Respublika	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovakijos Respublika	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Slovėnija	GSK do.o., Ljubljana Knezov štraton 90 1001 Ljubljana Slovėnija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valtrex	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Ispanija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Virval	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valaciclovir Allen	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valherpes	1000 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Virval	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valaciclovir Allen	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Ispanija	Valherpes	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Švedija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedija	Valtrex	1 g	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Švedija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedija	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Švedija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedija	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė Prekiaujanti kaip; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Jungtinė Karalystė	Valtrex	500 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Jungtinė Karalystė Prekiaujanti kaip; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Jungtinė Karalystė	Valtrex	250 mg	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
PAKEITIMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

VALTRES IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Valtrex yra geriamosios tabletės, kurių sudėtyje yra valacikloviro, esterifikuoto *herpes* virusus veikiančio antivirusinio junginio acikloviro pirmtako.

Acikloviras yra stiprus ir selektyvus kelių padermių *herpes* virusų, įskaitant *herpes simplex* (HSV), *varicella zoster* (VZV) ir citomegalo virusą (CMV), inhibitorius. Acikloviras slopina *herpes* viruso DNR polimerazę. Vykstant pirmojo pasažo metabolizmui žarnyne ir kepenyse, valacikloviras greitai ir beveik visiškai suskyla į aciklovirą ir L-valiną. Vartojant valaciklovirą pasiekiamas didelis acikloviro biologinio išsavinamumo lygis, todėl galimas retesnis preparato dozavimas.

Vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Valtrex (ir susiję pavadinimai) buvo įtraukti į Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) sudarytą preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką reikia suderinti, sąrašą. Atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl minėtų preparatų (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros teisės suteikimo, Europos Komisija paskelbė oficialų kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalį, siekdama pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparatų charakteristikų santraukų skirtumus ir taip suderinti preparato charakteristikų santraukas visoje ES. 2008 m. lapkričio 20 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino klausimų sąrašą, o vėliau tris dar neišspręstų klausimų sąrašus.

Bendrovė „GlaxoSmithKline“ sutarė su Europos vaistų agentūra šios 30 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu suderinti chemijos, gamybos ir kontrolės (CMC) kokybės duomenis (3 modulį). Skirtumai susiję daugiausia su preparato charakteristikų santraukos 4.1, 4.2, 4.3 ir 4.6 skyriais.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Atsižvelgdamas į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymus, dabartines nacionaliniu lygmeniu patvirtintas preparatų charakteristikų santraukas ir mokslines žinias, CHMP aptarė šių indikacijų formuluotę:

1. *Varicella zoster* virusinės (VZV) infekcijos – juostinė pūslelinė;
2. *Herpes simplex* virusinės (HSV) infekcijos;
3. Citomegalovirusinės (CMV) infekcijos.

1 indikacija. *Varicella zoster* virusinės (VZV) infekcijos – juostinė pūslelinė.

Pritarta šiai indikacijai:

„*Valtrex skiriamas gydant suaugusiųjų, kurių imuninė sistema nesutrikusi, juostinę pūslelinę ir akių juostinę pūslelinę.*

Valtrex skiriamas gydant lengvų ar vidutinio sunkumo imuniteto sutrikimų turinčių suaugusių pacientų juostinę pūslelinę.“.

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui išbraukti žodžius „*Valtrex greičiau numalšina skausmą... ir poherpetinę neuralgiją*“, ir ši informacija buvo perkelta į 5.1 skyrių.

Dėl informacijos apie akių komplikacijų profilaktiką, kuri pateikiama kai kurių valstybių narių preparato charakteristikų santraukoje, CHMP atkreipė dėmesį, kad tai yra antraeilė VZV infekcijos gydymo nauda, todėl ši indikacijos dalis įtraukta į 5.1 skyriaus sakinį.

2 indikacija. *Herpes simplex* virusinės (HSV) infekcijos.

Dėl *herpes simplex* viruso, skyrėsi skirtingų valstybių narių preparato charakteristikų santraukose pateikiama informacija apie infekcijos vietą ir rekomendacijos dėl gydymo, supresijos arba profilaktikos.

HSV infekcijų gydymas

Siekdamas įrodyti valacikloviro saugumą ir veiksmingumą gydant HSV infekcijas, rinkodaros teisės turėtojas įvertino preparatą, pagal klinikinę vaisto kūrimo programą atlikdamas šešis tyrimus, kurių metu daugiausia dėmesio skirta lytinių organų pūslelinei (HSV-2).

Šiais tyrimais įrodyta, kad siekiant sutrumpinti epizodo trukmę ir aktyvaus viruso skleidimo (angl. *viral shedding*) bei pažeidimų užgijimo laiką, valaciklovirus yra pranašesnis už placebą ir (arba) toks pat veiksmingas kaip ir aciklovirus.

HSV supresija infekcijos protrūkių skaičiui mažinti (pasikartojantys lytinių organų pūslelinės epizodai)

Siekdamas įrodyti preparato veiksmingumą taikant pasikartojančių lytinių organų pūslelinės epizodų supresiją, rinkodaros teisės turėtojas pateikė du tyrimus (Nr. 123-026 ir 123-037). Siekiant pailginti laiką iki pirmojo lytinių organų pūslelinės pasikartojimo, valaciklovirus buvo gerokai veiksmingesnis už placebą (Patel, 1997; Reitano, 1998). Neseniai atlikus duomenų metaanalizę (Lebrun-Vignes, 2007), gauta papildomų šią indikaciją patvirtinančių duomenų.

Lytinių organų pūslelinės supresija viruso perdavimo rizikai mažinti

Siekdamas įrodyti supresinio gydymo valacikloviru (500 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą, rinkodaros teisės turėtojas pateikė tyrimą Nr. HS2AB3009.

CHMP padarė išvadą, kad su lytinių organų pūslelinės perdavimo profilaktika vartojant valaciklovirą susijusios indikacijos negalima laikyti atskira indikacija, o būtų geriau ją susieti su pirminio ir pasikartojančių lytinių organų pūslelinės epizodų gydymu. Ši informacija įtraukta į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių.

Su HSV susijusių akių infekcijų gydymas ir supresija

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė kelis tyrimus, kuriuos atliekant buvo siekiama įvertinti geriamojo acikloviro preparato veiksmingumą gydant HSV sukeltą keratitą po kiaurinės keratoplastikos (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Patvirtintos preparato dozės buvo pagrįstos palyginamaisiais acikloviro sisteminio poveikio įverčiais (Weller, 2000). Iš Weller atlikto tyrimo rezultatų matyti, kad taikant herpetinio keratito profilaktiką ilgalaikio tolesnio stebėjimo po operacijos laikotarpiu, valaciklovirus veikia panašiai kaip aciklovirus.

CHMP padarė išvadą, kad pateikti tik nedidelės apimties ir nežinomos kokybės tyrimai. Be to, netinkamai ištirtas pavartojus valacikloviro infekuotose akyse susidariusios galimos didesnės acikloviro koncentracijos saugumas. CHMP padarė išvadą, kad *akių juostinės pūslelinės gydymas* turėtų būti vienintelis preparato vartojimo būdas akims gydyti.

CHMP sutiko įtraukti informaciją apie akių HSV į 5.1 skyrių. „*Valtrex mažina akių juostinės pūslelinės sukeltamų akių komplikacijų riziką*“.

Lūpų pūslelinė (HSV-1)

Siekdamas pagrįsti šią pasiūlytą indikaciją, rinkodaros teisės turėtojas pateikė du atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamus tyrimus (Nr. HS230027 ir HS0028; Spruance, 2003), kuriuos atliekant buvo vertinimas vienos dozės režimu (2000 mg du kartus per parą, 1 dieną) vartojamo valacikloviro veiksmingumas ir saugumas, palyginti su placebo. Remdamasis šių dviejų tyrimų rezultatais, Tarptautinis herpes virusinių infekcijų gydymo forumas (angl. International Herpes Management forum (IHMF) (Gilbert, 2007) rekomenduoja, kaip kitų patvirtintų režimų alternatyvą, sergantiesiems lūpų pūsleline taikyti trumpą gydymo kursą, skiriant didelę preparato dozę.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė kelis pagrindinius dokumentus, kuriuose aprašomi tyrimai Nr. HS230027 ir HS230028 ir pateikiama duomenų analizė, kuria galima pagrįsti imuniteto sutrikimų neturintiems paaugliams ir suaugusiesiems taikomą trumpą gydymo kursą, skiriant didelę preparato dozę. Šiuose dokumentuose taip pat pateikiama klinikinių tyrimų apžvalga, kurioje apibūdinamas pagrindinių veiksmingumo tyrimų saugumas ir veiksmingumas. CHMP pritarė, kad du kartus per parą vieną dieną skiriama 2000 mg valacikloviro dozė yra veiksminga gydant suaugusiųjų ir paauglių lūpų pūslelinę.

CHMP nusprendė, kad indikacija „*HSV sukeltamų odos ir gleivinės infekcijų gydymas ir supresija*“ apima lūpų pūslelinės indikaciją ir padarė išvadą, kad jos nevertėtų atskirai nurodyti preparato

charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje, nors apie preparato dozavimą taikant trumpą gydymo kursą bus užsiminta 4.2 skyriuje.

CHMP nutarė išbraukti kelias konkretesnes indikacijų formuluotes (t. y., lūpų pūslelinė, HSV sukeliama akių infekcijos, perdavimo rizikos mažinimas).

Visos valstybės narės nepatvirtino kelių indikacijų, susijusių su *imuniteto sutrikimų turinčiais* pacientais.

Valacikloviro saugumas ir veiksmingumas gydant imuniteto sutrikimų turinčių pacientų HSV infekcijas buvo vertinimas atliekant tyrimą Nr. 123-008, tačiau duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti valacikloviro veiksmingumą ir pagrįsti optimalią jo dozę imuniteto sutrikimų turinčių pacientų HSV infekcijoms gydyti yra labai nedaug.

ŽIV infekuotų pacientų HSV infekcijų supresija

Tyrimai Nr. 123-007 ir HS230018 buvo atliekami, siekiant įvertinti valacikloviro saugumą ir veiksmingumą taikant pasikartojančių išangės ir lytinių organų HSV infekcijos epizodų supresiją ŽIV infekuotiems pacientams (*Conant, 2002*).

CHMP patvirtino šią *herpes simplex* viruso sukeltų infekcijų gydymo indikacijos formulotę:
„Valtrex skiriamas

- *gydant HSV sukeltas odos ir gleivinės infekcijas bei taikant jų supresiją, taip pat - gydant suaugusiųjų ir paauglių, kurių imuninė sistema nesutrikusi, ir imuniteto sutrikimų turinčių suaugusiųjų pirmąjį lytinių organų pūslelinės epizodą;*
- *gydant suaugusiųjų ir paauglių, kurių imuninė sistema nesutrikusi, ir imuniteto sutrikimų turinčių suaugusiųjų pasikartojančius lytinių organų pūslelinės epizodus;*
- *taikant suaugusiųjų ir paauglių, kurių imuninė sistema nesutrikusi, ir imuniteto sutrikimų turinčių suaugusiųjų pasikartojančių lytinių organų pūslelinės epizodų supresiją.*
- *HSV sukeltamų akių infekcijų gydymas ir supresija.*

3 indikacija. Citomegalovirusinės (CMV) infekcijos.

Kai kuriose valstybėse narėse citomegalovirusinių infekcijų profilaktikos indikacija nebuvo patvirtinta.

Citomegalo virusas yra pagrindinė su virusais susijusių apsigimimų, įskaitant protinį atsilikimą ir kurtumą, priežastis, be to, šis virusas gali sukelti sunkias ir mirtinas ligas imuniteto sutrikimų turintiems pacientams, visų pirma pacientams, kuriems atlikta kaulų čiulpų persodinimo operacija arba organų transplantacija ir pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams. Rinkodaros teisės turėtojas atliko du tyrimus, siekdamas nustatyti valacikloviro saugumą ir veiksmingumą (palyginti su acikloviru arba placebo), taikant CMV infekcijos ir ligos profilaktiką pacientams, kuriems atlikta organų transplantacija.

Pirmajame (pagrindiniame) tyrime (Nr. 123-012) dalyvavo pacientai, kuriems atlikta inkstų persodinimo operacija, o atliekant antrąjį – mažesnės apimties tyrimą (Nr. 123-031), buvo tiriami suaugusieji, kuriems buvo persodinta širdis.

Iš tyrimo Nr. 123-012 rezultatų matyti, kad taikant geriamojo valacikloviro preparato profilaktiką pacientams, kuriems buvo persodintas inkstas, sumažėjo CMV atvejų skaičius arba pailgėjo trukmė iki CMV ligos pradžios – ir pacientų, kurių serologinių tyrimų rezultatai buvo teigiami, ir tų, kurių rezultatai buvo neigiami atveju. Atlikus tyrimą Nr. 123-031, nustatytas reikšmingas laiko iki CMV antigenemijos išsivystymo skirtumas, panašiai pailgėjęs laikas iki ūmios atmetimo reakcijos ir mažesnis oportunistinių ar kitų *herpes* viruso sukeltų infekcijų atvejų skaičius, kurie rodo valacikloviro pranašumą.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė du tyrimus, siekdamas patvirtinti valacikloviro saugumą (tyrimus Nr. 123-016 ir 123-039). Profilaktiškai vartojamo intraveninio gancikloviro ir geriamojo valacikloviro saugumo charakteristikos buvo panašios, lyginant tarpusavyje ir su placebo grupe. Nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta, jau buvo įtraukti į nepageidaujamų reiškinų sąrašą, ir nebuvo nustatyta jokių naujų ar reikšmingų ženklų dėl preparato saugumo.

Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad valacikloviro veiksmingumas taikant CMV infekcijos ir ligos profilaktiką yra įrodytas, ir kad šis preparatas teigiamai veikia kitus gydymo rezultatus, kaip antai persodinto audinio atmetimo reakciją ir oportunistines infekcijas.

CHMP atkreipė dėmesį, kad šios išvados patvirtins papildomą valacikloviro poveikį, nors šios informacijos negalima nurodyti kaip pirminės gydymo indikacijos, tačiau ją galima paaiškinti 5.1 skyriuje.

CHMP taip pat paprašė rinkodaros teisės turėtojo užtikrinti, kad valacikloviro naudos ir rizikos santykį galima laikyti panašiu į šiuo metu klinikinėje praktikoje plačiai naudojamo valgancikloviro naudos ir rizikos santykį.

Siekdamas įrodyti valacikloviro saugumą ir veiksmingumą taikant CMV ligos profilaktiką pacientams, kuriems atlikta transplantacija, rinkodaros teisės turėtojas pateikė keturis atsitiktinės atrankos, kontroliuojamus klinikinius tyrimus: *Lowance*, 1999; *Egan*, 2002; *Ljungman*, 2002; *Winston*, 2003. *Lowance* atliktas tyrimas parodė, kad profilaktinis gydymas valacikloviru yra saugus ir veiksmingas būdas užkirsti kelią CMV ligai po inkstų persodinimo operacijos.

Iš *Egan* atlikto tyrimo rezultatų matyti, kad valaciklovirą vartojant didelėmis dozėmis, reikšmingai pailgėjo laikas iki CMV antigenemijos išsivystymo ir kad toks gydymas turėjo teigiamos įtakos laikui iki CMV infekcijų, simptomų ir ligos atsiradimo, palyginti su mažomis dozėmis vartojamu geriamuoju acikloviru.

Ljungman atliktas tyrimas parodė, kad valaciklovirus buvo reikšmingai veiksmingesnis, nei geriamasis aciklovirus mažinant CMV infekcijos atvejų skaičių ($P < 0,0001$) ir kad geriamojo valacikloviro saugumas buvo panašus į didelėmis dozėmis vartojamo geriamojo acikloviro.

Winston tyrimo autoriai padarė išvadą, kad geriamasis valaciklovirus gali būti veiksmingas gydymo intraveniniu gancikloviro pakaitalas, taikant CMV ligos profilaktiką po kaulų čiulpų persodinimo operacijos.

Atsižvelgdamas į minėtų tyrimų rezultatus, CHMP pritarė CMV infekcijos profilaktikai valacikloviru. Tačiau, kalbant apie pacientus, kuriems atlikta persodinimo operacija, profilaktiškai valaciklovirus turėtų būti skiriamas tik pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija.

CHMP pritaria šiai formuluotei:

„Valtrex skiriamas suaugusiems ir paaugliams po organų persodinimo operacijos, taikant CMV infekcijos ir ligos profilaktiką.“

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Valstybių narių patvirtintų preparato charakteristikų santraukų 4.2 skyriuose buvo nustatyta skirtumų. Kai kurių valstybių narių patvirtintose preparato charakteristikų santraukose tam tikrais atvejais rekomenduojama vartoti didesnę preparato dozę, nei kitų valstybių narių.

Lūpų pūslelinė

Kai kuriose valstybėse narėse rinkodaros teisės turėtojai buvo pritarę dėl didesnės valacikloviro dozės vartojimo ir trumpesnio gydymo kurso (2 g du kartus per parą, vieną dieną) sergant lūpų pūsleline (IHMF rekomendacija dėl klinikinės praktikos (*Gilbert*, 2007)).

CHMP nusprendė, kad lūpų pūslelinės nereikėtų nurodyti kaip specifinės gydymo indikacijos, tačiau šiame skyriuje galima nurodyti lūpų pūslelinei gydyti skiriamo preparato dozę. Pateikti tyrimų pranešimai rodo, kad palyginus vienos ir dviejų dienų gydymo kursus, nenustatyta jokios papildomos klinikinės naudos (*Spruance*, 2003). Tačiau pacientams vienos dienos valacikloviro dozavimo režimas yra patogus pakaitinis preparato dozavimo variantas, palyginti su šiuo metu turimomis vietiskai naudojamomis gydymo priemonėmis ir ilgesnės trukmės gydymo acikloviru ir valacikloviru kursais.

CHMP pritarė šiai formuluotei: *„Suaugusiųjų ir paauglių lūpų pūslelinė veiksmingai išgydoma vieną dieną du kartus per parą skiriama 2000 mg valacikloviro doze. Antrąją preparato dozę reikėtų išgerti praėjus maždaug 12 val. (ne mažiau kaip 6 val.) nuo pirmosios dozės.“*

Inkštų funkcijos sutrikimai

Kai kurios valstybės narės, atsižvelgdamos į signalus, susijusius su preparato saugumu, persvarstė rekomendacijas dėl gydant juostinę pūslelinę pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, skiriamos preparato dozės.

CHMP pasiūlė sumažinti pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, skiriamas preparato dozes, tačiau rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, kad pakanka įspėjimų dėl preparato vartojimo senyvo amžiaus ir inkštų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams, pakankamo skysčių vartojimo ir rekomendacijų dėl dozės sumažinimo pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, laikymosi.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat teigė, kad atliekant pagrindinius valacikloviro tyrimus, kurių metu šis preparatas buvo skiriamas gydant HSV ir VZV sukeliamas infekcijas ir taikant pasikartojančių HSV epizodų supresiją, buvo nustatyti pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai, pagal kuriuos dauguma sunkių inkštų funkcijos sutrikimų turinčių pacientų nebuvo įtraukti į tyrimą. Įvairiuose tyrimuose šie kriterijai skyrėsi, tačiau pagal juos į tyrimus neįtraukti pacientai, kurių kraujo serume kreatinino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą ($Scr > 1,5 \text{ mg dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$) arba kurių kreatinino klirensas ($Clcr$) buvo mažesnis nei 35 mL/min . Todėl nepakako duomenų, kad būtų galima atlikti pogrupių veiksmingumo ir saugumo duomenų analizes.

Rinkodaros teisės turėtojas neturėjo duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti kokį nors pacientų, kurių inkštų funkcija sutrikusi, farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų santykio skirtumą, palyginti su pacientais, kurių inkštų funkcija nesutrikusi, dėl kurio reikėtų didesnės acikloviro dozės, kad būtų galima užtikrinti panašų gydomąjį poveikį.

Todėl palyginti skirtingų valacikloviro dozių veiksmingumą pacientams, kurių inkstai funkcionuoja panašiai, nebuvo galimybės.

CHMP padarė išvadą, kad duomenų, iš kurių būtų galima spręsti, kad pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, reikia didesnės preparato dozės, kad būtų galima užtikrinti gydomąjį poveikį, nėra. CHMP rekomendavo šiuo atveju taikyti 10 ml/min kirpinį (apytikris poveikis – 39–63, kai $CLcr - 10 \text{ ml/min}$ ir 43–77, kai $CLcr - 10-30 \text{ ml/min}$.)

CHMP pritarė inkštų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams skiriamai sumažintai preparato dozei.

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo išsamiau aptarti pasiūlymą dėl preparato dozės koregavimo *inkštų funkcijos sutrikimų turintiems* pacientams, taikant *lūpų pūslelinės* vienos dienos gydymo kursą. Preparato dozė sumažinama 50 %, kai CL_{crea} yra $30-49 \text{ ml/min}$, o gydant VZV sukeliamas infekcijas (įprastinė dozė panaši į tą, kurią siūloma skirti gydant *lūpų pūslelinę*), dozė sumažinama 33%, kai $CL_{crea} - 30-49 \text{ ml/min}$.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė gydant lūpų pūslelinę pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, skiriamos preparato dozės koregavimo loginį pagrindą. Aprašyti du atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami saugumo ir veiksmingumo tyrimai, siekiant pagrįsti valacikloviro vartojimą gydant lūpų pūslelinę. Palyginus skirtingas gydymo priemones ir šiuos du tyrimus, apskaičiuoti kreatinino klirenso rodikliai buvo panašūs.

Pasirinkta dozė lūpų pūslelinei gydyti pagrįsta didelės valacikloviro dozės skyrimu, pasireiškus pirmiesiems simptomams, kad koncentracija kraujo plazmoje viršytų *in vitro* IC₉₉, remiantis hipoteze, kad optimalus antivirusinis poveikis pasiekiamas dėl didelio sisteminio poveikio tuo metu, kai viruso replikacija laikinai dominuoja, palyginti su užkrėstojo imuniniu atsaku. Atlikus valacikloviro dozavimo režimų pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, vertinimą, visų pirma nustatyta, kad dozavimo režimas turėtų būti toks, kad *didžiausia acikloviro koncentracija* (C_{max}) priartėtų prie tos C_{max} , kai pacientams, kurių $CLcr$ yra nuo 50 iki 120 mL/min , skiriama du kartus per parą vieną dieną vartojama 2000 mg dozė. Į bendro ploto po acikloviro koncentracijos ir laiko kreivę (angl. *area under curve*, AUC) įverčius taip pat atsižvelgta.

Acikloviro farmakokinetikos ir inkštų funkcijos santykio įverčiai gauti ištyrus pacientus, dalyvavusius tyrimuose Nr. P66-01, P66-02, P66-09 ir P66-10, kuriems buvo skirta $1\,000 \text{ mg}$ valacikloviro dozė. Didinant valacikloviro dozę, acikloviro biologinis įsisavinamumas šiek tiek mažėja. Todėl koreguojant dozes pagal C_{max} ir (arba) AUC, be pakitusios acikloviro farmakokinetikos, kai pacientų inkštų funkcija yra sutrikusi, reikėtų atsižvelgti ir į šį veiksnį.

Remiantis tyrimo Nr. P66-09 rezultatais, manoma, kad santykinio acikloviro biologinio įsisavinamumo iš skirtingų valacikloviro dozių įverčiai nepriklauso nuo inkštų funkcijos.

Dėl pasiūlytų valacicloviro dozavimo režimų, sunkių inkstų funkcijos sutrikimų turinčių pacientų numatyti bendri acikloviro plotai po kreive yra didesni, nei pacientų, kurių inkstų funkcijos sutrikimai ne tokie sunkūs. Tačiau pagrindinis rūpestis dėl acikloviro saugumo keliantis klausimas susijęs, visų pirma, su grįžtamuju ūmiu poveikiu inkstų funkcijai dėl galimos kristalizacijos inkstų vamzdeliuose. Nors tai nutinka retai, manoma, kad tai yra susiję su didele didžiausia koncentracija, o ne AUC. Be to, pavyzdiniai rezultatai, kurie pasirinkti C_{max} ir AUC numatyti, buvo sumažinti, nes pagal juos apskaičiuoti didesni įverčiai sunkių inkstų funkcijų sutrikimų turinčių pacientų grupėje. Atsižvelgiant į tai, kad numatytos didžiausios koncentracijos šioje grupėje yra arčiau žemesnės intervalo ribos, kai pacientų CL_{cr} ≥ 50 mL/min ir tai, kad būtų skiriama tik viena dozė, užtikrinama, kad pasiūlyti režimai yra tinkami. Farmakokinetinis kintamumas (% CV) pagal C_{max} ir AUC turėtų būti panašus, vartojant skirtingas dozes ir esant skirtingo sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui.

CHMP atkreipė dėmesį, kad pasiūlytos sumažintos dozės, kurios skiriamos inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams gydant lūpų pūslelinę, šiek tiek skiriasi nuo skiriamų pagal kitas indikacijas, kadangi preparato dozė sumažinama perpus jau, kai CL_{crea} yra 30–49 ml/min, nepaisant to, kad dozė yra palyginti maža. Esant kitoms indikacijoms, pagal kurias įprastinė preparato dozė yra viena iš mažesnių dozių intervale, inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams skiriamos dozės nesumažinamos, kol CL_{crea} nepasidaro mažesnis nei 30 ml/min, kadangi esant šiam poveikio lygiui, numatytas poveikio padidėjimas, kai CL_{crea} – 30–49 ml/min, nelaikomas didele saugumo rizika. CHMP paprašė pateikti pasiūlymo dėl gydant lūpų pūslelinę skiriamų preparato dozių loginį pagrindą, iškilus abejonei, kad sumažinus dozę jau tuomet, kai CL_{crea} yra 49 ml/min, preparato poveikis gali būti nepakankamas. Tačiau iš pateiktų modelio duomenų matyti, kad C_{max} (kuri, teigiama, yra svarbi taikant trumpalaikį lūpų pūslelinės gydymą) ir AUC pacientų, kurių CL_{crea} – 30–49 ml/min, grupėje vis tiek bus pakankami. Reikėtų turėti omenyje, kad modelis pagrįstas kai kuriais nelabai stipriais ryšiais, pvz., C_{max} kaip kreatinino klirenso funkcija. Nepaisant to, atsižvelgiant į tai, kad tai yra palyginti lengvo susirgimo indikacija, konservatyvus požiūris gali pakakti galimai saugumo rizikai sumažinti.

Imuniteto sutrikimų turintys pacientai

Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad esant įprastai indikacijai, imuniteto sutrikimų turintiems pacientams paprastai rekomenduojamos didesnės valacicloviro dozės nei pacientams, kurių imuninė sistema nesutrikusi.

CHMP prašymu, rinkodaros teisės turėtojas dar kartą apsvaistė valacicloviro vartojimą gydant imuniteto sutrikimų turinčių pacientų juostinę pūslelinę ir peržiūrėjo gydymo gaires. Prancūzijos gairėse rekomenduojama skirti 1 000 mg 3 kartus per parą (lot. *ter in die*, TID) ir po gydymo atidžiai stebėti pacientą (Yeni, 2008). Amerikos infekcinių ligų draugija (angl. *Infectious disease society of America*, IDSA) rekomenduoja skirti 1 000 mg valacicloviro TID (Dworkin, 2007), o Europos sergančiųjų leukemija infekcijų konferencija (angl. *European Conference on Infections in Leukemia*) rekomenduoja tą pačią valacicloviro dozę skirti bent 7 dienas (Styczynski, 2009).

CDC rekomenduoja taikyti skubą gydymą antivirusiniais vaistais visiems juostine pūsleline sergantiems pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, per vieną savaitę nuo bėrimo pradžios arba bet kuriuo metu iki šašo ant pažeistų vietų susiformavimo. Ūmų lokalizuotą ŽIV infekuotų pacientų dermatomo juostinę pūslelinę rekomenduojama gydyti 7–10 parų TID skiriama 1 000 mg geriamojo valacicloviro doze. Jeigu odos pažeidimai apima didelius plotus arba įtariamas visceralinis pažeidimas, reikėtų pradėti gydymą intraveniniu acikloviru ir jį tęsti, kol nepagerės paciento klinikinė būklė (Balfour, 1983). Pereiti nuo gydymo intraveniniu acikloviru prie geriamųjų antivirusinių vaistų terapijos (kad būtų užbaigtas 10–14 gydymo kursas) galima, kai nebeatsiranda naujų odos pažeidimų, o visceralinės VZV infekcijos požymiai ir simptomai lengvėja (CDC, 2009).

CHMP patvirtino formulotę ir nusprendė, kad 1 000 mg tris kartus per parą yra priimtinas dozavimo būdas.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Kai kurių valstybių narių patvirtintose preparato charakteristikų santraukos nurodytos papildomos kontraindikacijos – neštumo ir žindymo laikotarpis. Kai kurių valstybių narių santraukose yra papildoma kontraindikacija – aciklovirui atsparus virusas.

Suderintame ES preparato charakteristikų santraukoje rinkodaros teisės turėtojas paliko atitinkamą išpėjimąjį sakinį 4.6 skyriuje „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“. Rinkodaros teisės turėtojo nuomone, vartoti valaciclovirą nėštumo laikotarpiu neturėtų būti draudžiama.

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu, laikydamasis nuomonėmis, kad jis neprieštaruoja šiuo metu taikomoms gairėms ir tai, kad jame tiksliai atsižvelgiama į turimus duomenis.

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui į 4.3 skyrių neįtraukti priedašo apie viruso atsparumą. Virusų atsparumas ir būklė, kai pacientui negalima skirti vaisto saugumo sumetimais, yra skirtingi dalykai, todėl informacija apie su saugumo riziką ir mažesnę veiksmingumą bus atskirta. CHMP taip pat pritarė kontraindikacijoms, susijusioms su padidėjusiu jautrumu aciklovirui, valaciclovirui arba valacicloviro preparatams.

4.6 skyrius. Nėštumo laikotarpis

Valstybių narių patvirtintose preparato charakteristikų santraukose pateikiamos informacijos lygis skiriasi. Nors pateikiami panašūs duomenys, faktinių duomenų lygis labai skiriasi. Rekomendacijose dėl preparato vartojimo taip pat yra skirtumų.

Valacicloviro vartojimo naudos ir rizikos vertinimas, esant specifinėms indikacijoms ir konkrečių nėščių arba žindančių moterų atveju, priskiriamas gydančio gydytojo kompetencijai.

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui šiame skyriuje nurodyti, kad nėštumo laikotarpiu valaciclovirą reikėtų vartoti tik, jeigu galima gydymo nauda yra didesnė už galimus pavojus.

Atsižvelgdamas į prašymą, rinkodaros teisės turėtojas peržiūrėjo turimą informaciją, sukauptą nuo nėštumo registro uždarymo. Be to, rinkodaros teisės turėtojas įvertino pranešimus apie nėštumą ir nėštumo pasekmes, esančius rinkodaros teisės turėtojo Pasaulinėje klinikinių saugumo tyrimų duomenų bazėje (angl. *Worldwide Clinical Safety Database*). Preparato poveikio mastą šioje populiacijoje sunku įvertinti skaičiais. Atlikus viešai skelbiamos literatūros analizę, naujų reikšmingų rūpestį keliančių klausimų dėl preparato saugumo kūdikiams ar motinoms neiškilo. Didelė dalis straipsniuose aprašytų apsigimimų sutapo su žinoma informacija apie nepageidaujamą poveikį vaisiui, kurį lemia CMV sukeltos gimdos infekcijos.

CHMP nusprendė, kad naujasis pasiūlymas yra priimtinas. Tačiau buvo rekomenduota padaryti kelis nedidelius teksto pakeitimus, pvz., susijusius su kiekybine nėščiųjų gydymo valacicloviru ir acikloviru patirties išraiška (buvo nurodyta, kad tokios patirties yra mažai arba nedaug), ir tekstas buvo papildytas susijusiais faktiniais skaičiais iš paskutinės Nėštumo registro tyrimo ataskaitos, siekiant paaiškinti turimus duomenis pavyzdžiais.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo pagrįsti visus pasiūlytus nepageidaujamų reiškinių dažnius ir kartu su tinkamais pagrindžiančiais duomenimis pateikti atsižvelgiant į Preparato charakteristikų santraukos gaires pataisytą 4.8 skyrių.

Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta apsvarstyti nepageidaujamus reiškinius, nepaisant statistinio reikšmingumo.

Rinkodaros teisės turėtojas pataisė 4.8 skyrių. Dėl nepageidaujamų reiškinių, kurie nustatyti peržiūrėjus spontaniškus pranešimus – atsižvelgiant į prašymą, tekste bus nurodyta, kad jų dažnis „nežinomas“. Dėl nepageidaujamų reiškinių, kurie nustatyti atliekant klinikinius tyrimus – nepageidaujamas reiškinys tam tikrai dažnio kategorijai buvo priskirtas, remiantis bendru klinikinių tyrimų metu nustatytu nepageidaujamo reiškinio dažniu.

Atsižvelgdamas į prašymą, rinkodaros teisės turėtojas į 4.8 skyrių įtraukė įvadinį sakinį, kuriuo paaiškino klinikinių tyrimų imties dydį ir (arba) jų metu skirtas preparato dozes. Klinikinių tyrimų duomenų bazės imties dydis grindžiamas sukauptais duomenimis, kurie buvo gauti atlikus pagal 4 skirtingas indikacijas vartojamo valacicloviro pagrindinius tyrimus. Šie tyrimai pasirinkti kaip tinkamiausiai atskleidžiantys preparato saugumo charakteristikas bendroje valaciclovirą vartojančiųjų populiacijoje; šiuose tyrimuose dalyvavo maždaug 5855 tiriamieji. Šią tiriamųjų populiaciją sudaro tiriamieji, kuriems taikytas juostinės pūslelinės gydymas (n=967), lytinių organų pūslelinės gydymas

(n=1160 – didelė preparato dozė, n=1203 – maža dozė); lytinių organų pūslelinės supresija (n=1009 – didelė dozė, n=269 – maža); ir lūpų pūslelinės gydymas (n=609 – didelė dozė ir n=638 – maža). Kaip ir prašyta, rinkodaros teisės turėtojas perskaičiavo nepageidaujamų reakcijų, kurios nustatytos po preparato pateikimo rinkai, dažnių kategorijas pagal peržiūrėtas Preparato charakteristikų santraukos gaires.

Rinkodaros teisės turėtojas paaiškino, kad perskaičiuojant po preparato pateikimo rinkai nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnius, naudotasi klinikinių tyrimų duomenų baze, kurią sudaro sukaupti pagal keturias pirmiau apibūdintas indikacijas atliktų klinikinių tyrimų duomenys. Šioje klinikinių tyrimų duomenų bazėje įtrauktais tyrimais buvo nustatytos preparato saugumo charakteristikos bendrojoje valaciklovirą vartojusiųjų populiacijoje.

Atsakymų dokumentų lentelėje rinkodaros teisės turėtojas pateikė perskaičiuotus po preparato pateikimo rinkai ir atlikus papildomas analizes nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnius. Tais atvejais, kai tyrimuose nustatyti skirtingi nepageidaujamų reakcijų dažniai, vadovautasi atsargiu požiūriu, t. y. nepageidaujama reakcija priskirta tam tikrai dažnio kategorijai, atsižvelgiant į didesnę atvejų skaičių.

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo įvertinti atsparumo antivirusinėms medžiagoms dažnį gydant pacientus, kurių imuninė sistema nesutrikusi, ir imuniteto sutrikimų turinčius pacientus įvairių klinikinių tyrimų metu; šie duomenys ateityje bus įtraukti į po preparato pateikimo rinkai surinktų duomenų bazę.

Nepaisant vis plačiau jau beveik tris dešimtmečius klinikinėje praktikoje taikomo gydymo *herpes* virusus veikiančiomis antivirusinėmis medžiagomis, aciklovirui atsparaus HSV paplitimas tebėra nedidelis ir stabilus. Unikalus su virusu, infekuotais žmonėmis ir vaistu susijusių veiksmų derinys – tai yra atsakymas į klausimą, kodėl bendrojoje populiacijoje nepasireiškė atsparumas antivirusinėms medžiagoms ir kodėl vartojant valaciklovirą, neturėtų didėti aciklovirui atsparaus HSV paplitimas.

Atlikus viruso gamybos redukcijos tyrimą (angl. *plaque reduction assay*), nustatytas HSV atsparumo aciklovirui, aktyviajam valacikloviro metabolitui, lygis buvo mažesnis nei 1 % pacientų, kurių imuninė sistema nesutrikusi, grupėje ir maždaug 5–6 % – imuniteto sutrikimų turinčių pacientų grupėje. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima tvirtai teigti, kad atsparumo išsivystymo galimybė nesumenkino plačiai pripažįstamo valacikloviro naudos ir rizikos santykio charakteristikų.

Atsparumo aciklovirui paplitimas yra stabilus, jis nesikeitė beveik tris dešimtmečius, nuo tada kai acikloviras pradėtas naudoti, be to, nesiskiria jo paplitimas tarp anksčiau gydytų ir dar negydytų pacientų.

CHMP padarė išvadą, kad rinkodaros teisės turėtojas pateikė išsamią ataskaitą apie atlikus įvairius klinikinius tyrimus nustatytą atsparumo antivirusinėms medžiagoms dažnį gydant pacientus, kurių imuninė sistema nesutrikusi, ir imuniteto sutrikimų turinčius pacientus.

Taigi, per praėjusius tris dešimtmečius aciklovirui atsparaus HSV paplitimas reikšmingai nepasikeitė. HSV atsparumas gydant pacientus, kurių imuninė sistema nesutrikusi, yra nedidelis (ne daugiau kaip 1 %), o gydant imuniteto sutrikimų turinčius pacientus siekia maždaug 5–6 %, o tai taip pat yra nedidelis atsparumo lygis. Šie pastebėjimai patvirtina HSV infekcijų gydymo saugumą abiejose pacientų grupėse, nors galima atsparumo padidėjimą reikėtų nuolat stebėti.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

CHMP nutarė į šį skyrių įtraukti informaciją apie valacikloviro poveikį siekiant mažinti lytinių organų pūslelinės perdavimo riziką, kai suaugusiesiems, kurių imuninė sistema nesutrikusi, taikomas supresinis gydymas ir vadovaujamas saugesnio lytinio gyvenimo principais.

Sėkmingą chemoterapiją arba transplantaciją dažnai sužlugdo infekcija, kuri ypač dažnai prasideda tuomet, kai imunitetas nusilpsta ir kai gydymu arba operacija pakartotinai suaktyvinami latentiniai virusai (Houghlund, 2001).

CHMP atkreipė dėmesį, kad tyrimai, kuriais galima pagrįsti saugų ir veiksmingą valacikloviro vartojimą, atlikti tik su ŽIV infekuotais pacientais ir daugiausia tiriant pacientus, kurių CD4 ląstelių skaičius buvo ne itin smarkiai sumažėjęs. Tačiau nustatyta, kad valacikloviras yra veiksmingas gydant lūpų pūslelinę, chemoterapijos arba radioterapijos sukeltą mukozitą, pakartotinę HSV infekcijų aktyvaciją dėl veido odos lyginimo procedūrų (angl. *facial resurfacing*) ir odos pūslelinę.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo įvertinti visus kitus nacionaliniu lygmeniu patvirtintų ES preparato charakteristikų santraukų skyrius ir, atradus skirtumų, pasiūlyti atitinkamus tų teksto vietų pakeitimus.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl valacikloviro charakteristikų santraukų suderinimo, atsižvelgiant į visas farmacines formas ir visas dozes, kurios šiuo metu patvirtintos bent vienoje ES valstybėje narėje. Pateikti specifiniai dokumentai su atnaujintais duomenimis.

CHMP palankiai įvertinimo rinkodaros teisės turėtojo pateiktus atsakymus ir pagrindimą.

Rinkodaros teisės turėtojo prašymu, buvo suderintas ir Kokybės modulis.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKĖITIMO PAGRINDAS

Kadangi

- ši kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;

- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparatų charakteristikos santraukos, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Valtrex ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.

III PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 250 mg plėvele dengtos tabletės
Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg plėvele dengtos tabletės
Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1000 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 250 mg valacikloviro.
Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 500 mg valacikloviro.
Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 1000 mg valacikloviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

250 mg tabletė

Balta, abipus išgaubta tabletė, kurios branduolys yra baltas arba beveik baltas. Ant vienos tabletės pusės mėlynais dažais užrašyta „GX CE7“.

500 mg tabletė

Balta, abipus išgaubta, pailga tabletė, kurios branduolys yra baltas arba beveik baltas. Ant vienos tabletės pusės išgraviruota „GX CF1“.

1000 mg tabletė

Balta, abipus išgaubta, pailga tabletė, kurios branduolys yra baltas arba beveik baltas. Abiejose tabletės pusėse yra laužimo vagelės. Vienoje pusėje mėlynais dažais užrašyta „GX CF2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vėjaraupių (*Varicella zoster*) virusų (VZV) sukeltos infekcijos: juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*)

Suaugusiųjų, kurių imunitetas nesutrikęs, sergančių juosiančiąja pūsleline (*herpes zoster*) ir akių pūsleline, gydymas Valtrex (žr. 4.4 skyrių).

Valtrex skiriamas juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) gydymui tiems suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo imuninės sistemos slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

Paprastosios pūslelinės (*herpes simplex*) virusų (HSV) sukeltos infekcijos

Valtrex vartojimo indikacijos

- HSV sukeltos odos ir gleivinių infekcijos gydymas ir slopinimas, įskaitant:
 - lytinių organų pūslelinės pirmojo epizodo gydymą suaugusiems ir paaugliams, kurių imunitetas nesutrikęs, bei suaugusiems pacientams, kuriems yra imunodeficitas;
 - pasikartojančių lytinių organų pūslelinės epizodų gydymą suaugusiems ir paaugliams, kurių imunitetas nesutrikęs, bei suaugusiems pacientams, kuriems yra imunodeficitas;
 - lytinių organų pūslelinės pasikartojančių epizodų slopinimą suaugusiems ir paaugliams, kurių imunitetas nesutrikęs, bei suaugusiems pacientams, kuriems yra imunodeficitas;

- HSV sukeltų pasikartojančių akių infekcijų gydymas ir slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų su HSV užsikrėtusiais pacientais, kuriems imunodeficitas pasireiškia ne dėl ŽIV, neatlikta (žr. 5.1 skyrių).

Citomegalovirusų (CMV) sukeltos infekcijos

CMV infekcijos ir jos sukeltos ligos profilaktika Valtrex po solidinio organo persodinimo operacijos suaugusiesiems ir paaugliams (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vėjaraupių (*Varicella zoster*) virusų (VZV) sukeltos infekcijos: juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*) ir akies pūslelinė

Pacientams reikia patarti, kad diagnozavus juosiančiąją pūslelinę, gydymą pradėtų kiek galima greičiau. Duomenų apie gydymą, pradėtą praėjus daugiau kaip 72 valandoms nuo juosiančiosios pūslelinės išbėrimo pradžios, nėra.

Suaugusieji, kurių imunitetas nesutrikęs

Dozė pacientams, kurių imunitetas nesutrikęs, yra 1000 mg tris kartus per parą septynias dienas (visa paros dozė yra 3000 mg). Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Suaugusieji, kuriems pasireiškia imunodeficitas

Dozė pacientams, kuriems pasireiškia imunodeficitas, yra 1000 mg tris kartus per parą ne trumpiau kaip septynias dienas (visa paros dozė yra 3000 mg) ir dar 2 paras po to, kai pažeidimus padengia šašas. Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Pacientams, kuriems pasireiškia imunodeficitas, antivirusinį gydymą rekomenduojama pradėti formuojantis pūslelėms pirmąją savaitę arba bet kuriuo laiku iki tol, kol pažeidimą padengia šašas.

Paprastosios pūslelinės (*herpes simplex*) virusų (HSV) sukeltos infekcijos gydymas suaugusiesiems ir paaugliams (≥ 12 metų)

Suaugusieji ir paaugliai (≥ 12 metų), kurių imunitetas nesutrikęs

Reikia vartoti 500 mg Valtrex dozę du kartus per parą (visa paros dozė yra 1000 mg). Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Epizodo pasikartojimo atveju reikia gydyti nuo trijų iki penkių dienų. Pirmojo epizodo, kuris gali būti sunkesnis, atveju, gydymą galima pratęsti iki dešimties dienų. Dozuoti reikia pradėti kiek galima anksčiau. Paprastosios pūslelinės epizodų pasikartojimo atveju reikia pradėti gydyti prodrominiu laikotarpiu arba iš karto, kai pasireiškia pirmieji požymiai ar simptomai. Valtrex, išgertas iš karto, kai pasireiškia pirmieji HSV infekcijos pasikartojimo požymiai ar simptomai, gali užkirsti kelią pažaidos atsiradimui.

Lūpų pūslelinė

Lūpų pūslelinės (*herpes labialis*) atveju veiksmingas suaugusiųjų ir paauglių gydymas 2000 mg valacikloviro du kartus per parą vieną dieną. Antrąją dozę reikia išgerti praėjus maždaug 12 valandų (ne anksčiau kaip po 6 valandų) po pirmosios dozės. Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“). Taikant šį gydymo planą, gydymas turėtų trukti neilgiau kaip vieną parą, nes gydant ilgiau, papildomo naudingo poveikio nebūna. Gydymą reikia pradėti iš karto, kai pasireiškia pirmieji lūpų pūslelinės požymiai ar simptomai (t. y. dilgčiojimas, niežulys ar deginimo pojūtis).

Suaugusieji, kuriems pasireiškia imunodeficitas

Gydant HSV sukeltą infekciją suaugusiesiems, kuriems pasireiškia imunodeficitas, ne trumpiau kaip 5 dienas reikia vartoti 1000 mg dozę du kartus per parą, prieš tai įvertinus paciento klinikinės būklės sunkumą ir paciento imunologinę būklę. Pirmųjų epizodų, kartais sunkių, gydymą gali tekti pratęsti. Dozavimą reikia pradėti kuo anksčiau. Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“). Gydymas būna veiksmingiausias, kai pradedamas per 48 valandas. Rekomenduojama atidžiai stebėti pažeidimo vystymąsi.

Paprastosios pūslelinės (herpes simplex) virusų (HSV) sukeltos infekcijos pasikartojimo slopinimas suaugusiesiems ir paaugliams (≥ 12 metų)

Suaugusieji ir paaugliai (≥ 12 metų), kurių imunitetas nesutrikęs

Reikia vartoti 500 mg Valtrex dozę vieną kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems epizodai kartojasi labai dažnai (≥ 10 kartų per metus ne gydant), gali būti papildoma nauda 500 mg paros dozę padalinus ir suvartojus per du kartus (po 250 mg du kartus per parą). Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“). Gydymą reikia pakartotinai peržiūrėti po 6-12 mėnesių.

Suaugusieji, kuriems pasireiškia imunodeficitas

Reikia vartoti 500 mg Valtrex dozę du kartus per parą. Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“). Gydymą reikia pakartotinai peržiūrėti po 6-12 mėnesių.

Citomegalovirusų (CMV) sukeltos infekcijos ir ligos profilaktika suaugusiesiems ir paaugliams (≥ 12 metų)

Valtrex dozė yra 2000 mg keturis kartus per parą. Gydymą reikia pradėti kiek galima anksčiau po organo persodinimo. Šią dozę reikia sumažinti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Paprastai gydymas trunka 90 parų, bet didelės rizikos grupės pacientus gali pririekti gydyti ilgiau.

Specialių grupių pacientai

Vaikai

Valtrex veiksmingumo tyrimų su jaunesniais kaip 12 metų vaikais neatlikta.

Senyvi pacientai

Reikia atsižvelgti į inkstų funkcijos sutrikimo galimumą senyviems pacientams ir atitinkamai mažinti dozę (žr. toliau skyrelį „Inkstų funkcijos sutrikimas“). Būtina vartoti pakankamai skysčių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Valtrex rekomenduojama vartoti atsargiai. Būtina vartoti pakankamai skysčių. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Valtrex dozę reikia sumažinti taip, kaip parodyta toliau esančioje 1 lentelėje.

Pacientams, kuriems atliekamos protarpinės hemodializės, Valtrex dozę reikia skirti po hemodializės seanso. Reikia dažnai tirti kreatinino klirensą, ypač laikotarpiais, kai inkstų funkcija greitai keičiasi, t. y. iš karto po inksto transplantacijos ar įsodinimo. Valtrex dozavimą reikia atitinkamai keisti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

1000 mg valacikloviro dozės tyrimai, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, parodė, kad pacientams, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze (palaikoma sintezės kepenyse funkcija), dozės keisti nereikia. Farmakokinetikos suaugusių pacientų, kurie serga sunkesne kepenų ciroze (sutrikusi sintezės kepenyse funkcija ir yra nuosruvio iš vartų venos į sisteminę kraujotaką požymių) organizme duomenys nerodo, kad dozę reikėtų keisti. Vis dėlto klinikinė patirtis yra ribota. Dėl didesnių dozių (4000 mg ar daugiau per parą) žr. 4.4 skyriuje.

Lentelė Nr. 1. DOZAVIMO PRIDERINIMAS SUTRIKUS INKSTŲ FUNKCIJAI

Terapinė indikacija	Kreatinino klirensas (ml/min.)	Valacikloviro dozė*
<i>Varicella-Zoster viruso (VZV) sukeltos infekcijos</i>		
<i>Juosiančiosios pūslelinės (herpes zoster) gydymas</i> suaugusiesiems, kurių imunitetas nesutrikęs, ir suaugusiesiems, kuriems yra imunodeficitas	≥ 50 30-49 10-29 10	1000 mg tris kartus per parą 1000 mg du kartus per parą 1000 mg vieną kartą per parą 500 mg vieną kartą per parą
<i>Herpes Simplex viruso (HSV) sukeltos infekcijos</i>		
<i>HSV sukeltos infekcijos gydymas</i>		
- suaugusieji ir paaugliai, kurių imunitetas nesutrikęs	≥ 30 < 30	500 mg du kartus per parą 500 mg vieną kartą per parą
- suaugusieji, kuriems yra imunodeficitas	≥ 30 < 30	1000 mg du kartus per parą 1000 mg vieną kartą per parą
<i>Lūpų pūslelinės (herpes labialis) gydymas suaugusiesiems ir paaugliams, kurių imunitetas nesutrikęs (alternatyvus 1 paros gydymo planas)</i>	≥ 50 30-49 10-29 < 10	2000 mg du kartus per vieną parą 1000 mg du kartus per vieną parą 500 mg du kartus per vieną parą 500 mg vienkartinė dozė
<i>HSV sukeltos infekcijos slopinimas</i>		
- suaugusieji ir paaugliai, kurių imunitetas nesutrikęs	≥ 30 < 30	500 mg vieną kartą per parą ^b 250 mg vieną kartą per parą
- suaugusieji, kuriems yra imunodeficitas	≥ 30 < 30	500 mg du kartus per parą 500 mg vieną kartą per parą
<i>Citomegaloviruso (CMV) sukeltos infekcijos</i>		
<i>CMV profilaktika suaugusiesiems ir paaugliams, kuriems įsodintas solidinis organas</i>	≥ 75 50-< 75 25-< 50 10-< 25 < 10 arba taikomos dializės	2000 mg keturis kartus per parą 1500 mg keturis kartus per parą 1500 mg tris kartus per parą 1500 mg du kartus per parą 1500 mg vieną kartą per parą

^a Pacientai, kuriems atliekamos protarpinės hemodializės, dozę reikia vartoti po dializės seanso dializės dieną.

^b HSV slopinimui nesutrikusio imuniteto asmenims, kuriems anksčiau epizodai kartojo ≥ 10 kartų per metus, vartojant 250 mg dozę du kartus per parą gali būti gaunami geresni rezultatai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas valaciklovirui ar aciklovirui arba bet kuriai vaistinio preparato pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių pusiausvyra organizme

Reikia pasirūpinti, kad pacientai, kuriems yra dehidracijos rizika, ypač senyvi, vartotų pakankamai skysčių.

Vartojimas ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir senyviems pacientams

Acikloviras eliminuojamas klirensu per inkstus būdu, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, valacikloviro dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių). Senyvų pacientų inkstų funkcija tikriausiai yra

susilpnėjusi, todėl šios grupės pacientams reikia atsižvelgti į dozės sumažinimo būtinybę. Ir senyviems pacientams, ir pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra didesnė neurologinio nepageidaujamo poveikio atsiradimo rizika, taigi reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toks poveikis. Praneštais atvejais, nutraukus gydymą, šios reakcijos paprastai išnykdavo (žr. 4.8 skyrių).

Didelių valacikloviro dozių vartojimas pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija arba kuriems persodintos kepenys

Duomenų apie didelių valacikloviro dozių (4000 mg ar daugiau per parą) vartojimą pacientams, kurie serga kepenų liga, nėra. Specialių valacikloviro tyrimų su pacientais, kuriems persodintos kepenys, neatlikta, todėl tokiems pacientams vartoti didesnes kaip 4000 mg dozes per parą reikia atsargiai.

Vartojimas gydant juosiančiąją pūslelinę

Reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką, ypač pacientų, kuriems yra imunodeficitas. Jeigu nusprendžiama, kad atsakas į per burną vartojamą vaistinį preparatą nepakankamas, apsvarsčius reikia gydyti į veną vartojamais antivirusiniais vaistinėmis preparatais.

Pacientus, kurie serga komplikuota juosiančiąją pūsleline, t. y. tokius, kuriems pažeisti vidaus organai, juosiančioji pūslelinė yra išplitusi, yra motorinių neuropatijų, encefalitas ir cerebrovaskulinių komplikacijų, reikia gydyti į veną injekuojamais antivirusiniais vaistinėmis preparatais.

Be to, pacientus, kuriems pasireiškia imunodeficitas ir akių pūslelinė arba pacientus, kuriems yra didelė ligos išplitimo ir vidaus organų pažeidimo rizika, reikia gydyti į veną injekuojamais antivirusiniais vaistinėmis preparatais.

Lytinių organų pūslelinės užkrato pernešimas

Pacientams reikia patarti, pradėjus gydymą antivirusiniais vaistinėmis preparatais, vengti lytinių santykių, kol yra ligos simptomų. Slopinamojo gydymo antivirusiniais vaistinėmis preparatais metu virusų išskyrimo dažnis reikšmingai sumažėja. Vis dėlto užkrėtimo rizika vis tiek išlieka. Todėl, taikant gydymą valacikloviru, pacientams rekomenduojama užsiimti saugesniais lytiniais santykiais.

Akių pūslelinės gydymas

Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų organizmo atsaką. Jeigu manoma, kad vartojant vaistinį preparatą per burną, atsakas yra nepakankamas, reikia skirti gydymą į veną vartojamais antivirusiniais vaistinėmis preparatais.

Vartojimas gydant CMV infekciją

Valacikloviro veiksmingumo duomenys, gauti gydant pacientus (~200), kuriems buvo atlikta transplantacija, ir buvo didelė CMV sukeltos ligos rizika (pvz., donoras CMV-teigiamas/recipientas CMV neigiamas arba taikomas įvadinis gydymas antitimocitiniu globulinu), rodo, kad valaciklovirą galima vartoti tik tiems pacientams, kuriems dėl saugumo negalima vartoti valgancikloviro ar gancikloviro.

Vartojant didelę valacikloviro dozę, kuri būtina CMV profilaktikai, gali dažniau kilti nepageidujamų reiškinių, įskaitant CNS sutrikimus, nei vartojant mažas dozes pagal kitokias indikacijas (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda inkstų funkcijos pokyčių ir atitinkamai priderinti dozes (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Valaciklovirą reikia atsargiai vartoti kartu su toksinį poveikį inkstams sukeliančiais vaistinėmis preparatais, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Gydymo metu reikia reguliariai sekti tokių pacientų inkstų funkciją. Tai tinka vartojant kartu su vaistu aminoglikozidų, organinių platinos preparatų, kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, metotreksato, pentamidino, foskarneto, ciklosporino ir takrolimuzo.

Daugiausia nepakitusio acikloviro eliminuojama su šlapimu aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose būdu. Pavartojus 1000 mg valacicloviro dozę, dėl aktyvios acikloviro sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo cimetidinas ar probenecidas sumažina acikloviro klirensą per inkstus ir padidina acikloviro AUC atitinkamai maždaug 25 % ir 45 %. Kartu su valacicloviru vartojami cimetidinas ir probenecidas padidino acikloviro AUC maždaug 65 %. Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai (įskaitant, pavyzdžiui, tenofovirą), kurie konkuruoja arba slopina aktyvią sekreciją inkstų kanalėliuose, dėl šio mechanizmo gali didinti acikloviro koncentracijas. Panašiai ir valacicloviro gali didinti kartu vartojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

Pacientams, kurių organizme vartojant valaciclovirą atsiranda didesnės acikloviro ekspozicijos (pvz., vartojant dozes juosiančiai pūslelinei gydyti arba CMV profilaktikai), vartoti kartu vaistinius preparatus, kurie slopina aktyvią sekreciją inkstų kanalėliuose, reikia atsargiai.

Pastebėtas acikloviro ir mikofenolato motefilio (imunosupresanto, vartojamo pacientams po organo persodinimo) neveiklaus metabolito AUC padidėjimas minėtų vaistų deriniu gydomiems pacientams. Sveikiems savanoriams vartojant valaciclovirą kartu su mikofenolato mofetiliu, didžiausios koncentracijos ar AUC nepakito. Gydomo tokiu vaistinių preparatų deriniu klinikinė patirtis yra ribota.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Riboti duomenys apie valacicloviro vartojimą ir vidutinis kiekis duomenų apie acikloviro vartojimą nėštumo metu sukaupti nėštumų registre (sukaupti duomenys apie moterų, kurios vartojo valaciclovirą arba aciklovirą [veiklusis valacicloviro metabolitas] per burną arba į veną, nėštumų baigtis). Atitinkamai 111 ir 1246 nėštumų baigtys (atitinkamai 29 ir 756 atvejais ekspozicija buvo pirmą nėštumo trimestrą) ir stebėjimas po vaistinio preparato patekimo į rinką apsigimimų rizikos padidėjimo ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui nerodo. Tyrimai su gyvūnais valacicloviro toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Valaciclovirą nėštumo metu vartoti galima tik tada, kai laukiama gydymo nauda persveria galimą riziką.

Žindymas

Svarbiausias valacicloviro metabolitas acikloviro prasiskverbia į motinos pieną. Vis dėlto vartojant gydomąsias valacicloviro dozes, poveikio žindomam naujagimiui ar kūdikiui nesitikima, nes naujagimio ar kūdikio nuryta dozė sudaro mažiau kaip 2 % į veną vartojamo acikloviro gydomosios dozės, kuria gydoma naujagimių pūslelinė (žr. 5.2 skyrių). Valaciclovirą žindymo laikotarpiu vartoti reikia atsargiai ir tik pagal klinikinės indikacijos.

Vaisingumas

Per burną vartojamas valacicloviro nesutrikdė žiurkių vaisingumo. Vartojant dideles acikloviro dozes parenteriniu būdu, žiurkių ir šunų patinams nustatyta sėklidžių atrofija ir aspermatogenezė. Valacicloviro poveikio vaisingumui tyrimai su žmonėmis neatlikti, bet 20 pacientų po 6 mėnesių gydymo 400-1000 mg acikloviro doze spermos ląstelių kiekiu, judrumo ir morfologijos pokyčių nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikti. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir Valtrex nepageidaujamų reakcijų charakteristiką. Be to, kenksmingo poveikio tokie veiklai negalima numatyti pagal veikliosios medžiagos farmakologiją.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (NR), pacientus gydant Valtrex bent pagal vieną indikaciją klinikinių tyrimų metu, buvo galvos skausmas ir pykinimas. Sunkesnės NR, pavyzdžiui, trombozinė trombocitopeninė purpura/hemolizinis ureminis sindromas, ūminis inkstų

funkcijos nepakankamumas ir nervų sistemos sutrikimai išsamiau aptarti kituose charakteristikų santraukos skyriuose.

Nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamo poveikio atvejai suklasifikuoti remiantis tokiomis dažnio kategorijomis:

Labai dažni	$\geq 1/10$
Dažni	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni	nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$
Reti	nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$
Labai reti	nuo $< 1/10\ 000$

NR dažniui įvertinti naudojami klinikinių tyrimų duomenys, jeigu klinikinių tyrimų duomenimis, reiškinys buvo susijęs su valcikloviru.

NR, kurios nustatytos po vaistinio preparato patekimo į rinką, bet nepasireiškė klinikinių tyrimų metu, dažnio kategorija apibūdinta mažiausia apytikriai apskaičiuota reikšme („trijų taisyklė“). NR, kurios buvo įvertintos kaip susijusios su valcikloviru ir buvo nustatytos po vaistinio preparato patekimo į rinką bei stebėtos klinikinių tyrimų metu, dažnio kategorija apibūdinta, naudojant klinikinių tyrimų duomenis. Klinikinių tyrimų duomenų bazėje yra duomenys apie 5855 tiriamuosius, kurie vartojo valciklovirą klinikinių tyrimų metu pagal įvairias indikacijas (juosiančiaiškai pūslelinei gydyti, lytinių organų gydyti ar slopinti ir lūpų pūslelinei gydyti).

Klinikinių tyrimų duomenys

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas.

Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: leukopenija, trombocitopenija.

Leukopenija dažniausiai diagnozuota pacientams, kuriems pasireiškia imunodeficitas.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas.

Nedažni: sumišimas, haliucinacijos, sąmonės pritemimas, drebulys, susijaudinimas.

Reti: ataksija, artikuliuotos kalbos sutrikimas, traukuliai, encefalopatija, koma, psichozės simptomai.

Neurologiniai sutrikimai, kurie kartais būna sunkūs, gali būti susiję su encefalopatija, tai yra: sumišimas, susijaudinimas, traukuliai, haliucinacijos, koma. Šie reiškiniai dažniausiai būna trumpalaikiai ir pasireiškia pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu arba kuriems yra kitų polinkį nepageidaujamiems reiškiniams didinačių veiksmų (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems persodintas organas, vartojant dideles Valtrex dozes (8000 mg per parą) CMV profilaktikai, neurologinių reakcijų pasireiškė dažniau, palyginti su mažesnių dozių vartojimu pagal kitas indikacijas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vėmimas, viduriavimas.

Nedažni: pilvo diskomfortas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: grįžtamas kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas (pvz., bilirubino koncentracijos, kepenų fermentų).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išbėrimas, įskaitant padidėjusį jautrumą šviesai, niežulys.

Nedažni: dilgėlinė.

Reti: angioneurozinė edema.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: inkstų skausmas.

Reti: inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas (ypač senyviems pacientams ar pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir vartoja didesnes už rekomenduojamas dozes).

Inkstų skausmas gali būti susijęs su inkstų funkcijos nepakankamumu.

Be to, pasitaikė acikloviro kristalų susiformavimo inkstų kanalėliuose atvejų. Reikia užtikrinti, kad pacientai gydymo metu vartotų pakankamai skysčių (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie specialių grupių pacientus

Gauta pranešimų apie inkstų funkcijos nepakankamumą, mikroangiopatinę hemolizinę anemiją ir trombocitopeniją (kartais šių reiškinių derinius) suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė sunkus imunodeficitas, ypač sergantiems progresavusia ŽIV liga, klinikinių tyrimų metu ilgą laiką vartojusiems dideles valacicloviro dozes (8000 mg per parą). Tokių reiškinių nustatyta ir pacientams, kurie nebuvo gydyti valacicloviru, bet buvo panaši pagrindinė arba gretutinė patologija.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Valacicloviro perdozavusiems pacientams pasireiškė ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas ir neurologiniai simptomai, įskaitant, sumišimą, haliucinacijas, susijaudinimą, sąmonės pritemimą ir komą. Gali pasireikšti pykinimas ar vėmimas. Kad nebūtų atsitiktinai perdozuota vaistinio preparato, reikia elgtis atsargiai. Daugelis iš praneštų atvejų buvo susiję su kartotiniu per didelių vaistinio preparato dozių vartojimu senyviems pacientams ir tokiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kadangi minėtiems pacientams nebuvo tinkamai sumažintas dozavimas.

Gydymas

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientui neatsiranda toksinio poveikio požymių. Hemodializė labai padidina acikloviro šalinimą iš organizmo ir gali būti taikoma simptominio perdozavimo atvejais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – nukleozidai ir nukleotidai, išskyrus atgalinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas –J05AB11.

Veikimo mechanizmas

Antivirusinis vaistinis preparatas valacicloviro yra acikloviro L-valino esteris. Acikloviro yra purino (guanino) nukleozido darinys.

Valacikloviras greitai ir beveik visas žmogaus organizme konvertuojamas į aciklovirą ir valiną, greičiausiai veikiant fermentui valacikloviro hidrolazei.

Acikloviras yra specifinis *herpes* virusų inhibitorius, kuris *in vitro* slopina 1 ir 2 tipo *herpes simplex* virusus (HSV), *varicella zoster* virusus (VZV), citomegalovirusus (CMV), Epšteino-Baro virusus (EBV) ir žmogaus *herpes* 6 virusus (HHV-6). Acikloviras, kai tik fosforilinamas į aktyvią trifosfato formą, slopina *herpes* virusų DNR sintezę.

Pirmajai fosforilinimo stadijai būtinas aktyvus virusui specifinis fermentas. HSV, VZV ir EBV atvejais šis fermentas yra viruso timidino kinazė (TK), kurios būna tik virusu užkrėstose ląstelėse. CMV fosforilinimas yra specifinis, jis iš dalies vyksta per fosfotransferazės geno produktą UL97. Tai, kad acikloviro aktyvinimui būtinas virusui specifinis fermentas, žymia dalimi paaiškina vaistinio preparato selektyvumą.

Acikloviro fosforilinimo procesą užbaigia ląstelių kinazės (monofosfatą konvertuoja į trifosfatą). Acikloviro trifosfatas konkurenciniu būdu blokuoja virusų DNR polimerazę, ir dėl šio nukleozido darinio inkorporacijos į grandinę yra stabdomas jos formavimas, todėl slopinama virusų DNR sintezė, taigi blokuojama jų replikacija.

Farmakodinaminis poveikis

Virusų atsparumas aciklovirui dažniausiai pasireiškia dėl fenotipo, kuriam būdingas timidino kinazės trūkumas, kuris lemia nepageidautinų šeimininko organizme virusų atsiradimą. Nustatytas jautrumo aciklovirui sumažėjimas dėl vos pastebimų viruso timidino kinazės ar DNR polimerazės pokyčių. Tokių virusų virulentiškumas yra panašus į natūralių virusų.

Klinikiniai HSV ir VZV virusų, išskirtų iš pacientų, kuriems taikytas gydymas ar profilaktika acikloviru, organizmo, kultūrų stebėjimo tyrimai rodo, kad tuo atveju, kai šeiminio imunitetas nesutrikęs, aciklovirui atsparių virusų organizme atsiranda labai retai ir nedažnai jų nustatyta pacientams, kuriems pasireiškia sunkus imunodeficitas (pvz., kuriems persodintas parenchiminis organas ar kaulų čiulpai, taikoma vėžio chemoterapija arba užsikrėtusiems žmogaus imunodeficito virusu [ŽIV]).

Klinikiniai tyrimai

Varicella zoster virusų sukelta infekcija

Valtrex pagreitina skausmo mažėjimą: sumažina skausmo trukmę ir sumažina pacientų, kuriems pasireiškia su juosiančiąja pūsleline susijęs skausmas, kuris apima ūminę ir vyresniems kaip 50 metų pacientams ir poherpetinę neuralgiją, dalį. Valtrex mažina akių pūslelinės komplikacijų riziką.

Juosiančiosios pūslelinės atveju pacientams, kuriems pasireiškia imunodeficitas, paprastai skiriamas gydymas į veną. Vis dėlto riboti duomenys rodo VZV sukeltos infekcijos (juosiančiosios pūslelinės) gydymo valacikloviru klinikinę naudą kai kuriems pacientams, kuriems pasireiškia imunodeficitas, įskaitant pacientus, sergančius solidinių organų vėžiu, ŽIV, autoimuninėmis ligomis, limfoma, leukemija ir patyrusiems kamieninių ląstelių persodinimą.

Herpes simplex virusų sukelta infekcija

Valacikloviras HSV sukeltoms akių infekcijoms gydyti turi būti skiriamas pagal galiojančias gydymo gaires.

Lytinių organų pūslelinės gydymo ir slopinimo valacikloviru tyrimuose dalyvavo pacientai, kurie buvo užsikrėtę ir ŽIV, ir nustatyta CD4 kiekio mediana > 100 ląstelių/mm³. 500 mg valacikloviro dozė du kartus per parą geriau slopino epizodo pasikartojimo simptomus už 1000 mg dozė vieną kartą per parą. Epizodo pasikartojimo gydymas 1000 mg valacikloviro dozė du kartus per parą pūslelinės epizodo trukmę veikė panašiai, kaip per burną vartojama 200 mg acikloviro dozė penkis kartus per parą. Valacikloviro tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia sunkus imunodeficitas, neatlikta.

Nustatytas kitų HSV sukeltų odos infekcijų gydymo valacikloviru veiksmingumas. Valacikloviras buvo veiksmingas gydant lūpų pūslelinę (*herpes labialis*), chemoterapijos ar spindulinio gydymo sukeltą mukozitą, HSV sukeltos veido pažaidos reaktyvinimą ir odos pūslelinės, būdingos sportininkams, dalyvaujantiems kontaktinėse sporto šakose (*herpes gladiatorium*). Remiantis ankstesne acikloviro vartojimo patirtimi, panašu, kad valacikloviras taip pat veiksmingai, kaip ir acikloviras, gydo daugiaformę eritemą, herpetinį išbėrimą ir herpetinį landuonį.

Nustatyta, kad valacikloviras mažina kitų suaugusiųjų, kurių imunitetas nesutrikęs, užkrėtimo lytinių organų pūsleline riziką, taikant slopinamąjį gydymą ir kartu naudojant saugių lytinių santykių priemones. Dvigubai aklu būdu atliktas placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 484 heteroseksualių suaugusiųjų, kurių imunitetas nesutrikęs, poros ir vienas iš parterijų buvo užsikrėtęs HSV-2 infekcija. Tyrimo duomenys parodė reikšmingą užkrato perdavimo rizikos sumažėjimą: 75 % (simptominio HSV-2 įgijimas), 50 % (HSV-2 serokonversija) ir 48 % (bendro HSV-2 užsikrėtimo) vartojant valaciklovirą, palyginti su placebo. Virusų išskyrimo poaibyje dalyvavusių tiriamųjų tarpe valacikloviras reikšmingai sumažino virusų išskyrimą 73 %, palyginti su placebo (papildomą informaciją apie užkrato perdavimo rizikos sumažėjimą žr. 4.4 skyriuje).

Citomegalovirusų sukelta infekcija (žr. 4.4 skyrių)

CMV profilaktika valacikloviru tiriamiesiems, kuriems buvo persodinti solidiniai organai (inkstai, širdis), retino ūminį organo atmetimą, oportunistines infekcijas ir kitų *herpes* virusų (HSV, VZV) sukeltas infekcijas. Tiesioginių palyginamųjų tyrimų, palyginančių su valgancikloviru, neatlikta, kad būtų galima nustatyti optimalias gydomasias priemones pacientams po solidinio organo persodinimo operacijos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Valacikloviras yra acikloviro provaistas. Vartojant valaciklovirą, acikloviro biologinis prieinamumas yra maždaug 3,3-5,5 kartų didesnis nei anksčiau buvo nustatyta per burną vartojant aciklovirą. Išgertas valacikloviras yra gerai absorbuojamas ir greitai beveik visas konvertuojamas į aciklovirą ir valiną. Ši metabolizmą greičiausiai veikia iš žmogaus kepenų išskirtas fermentas valacikloviro hidrolazė. Vartojant 1000 mg valacikloviro dozę, acikloviro biologinis prieinamumas yra 54 % ir nesumažėja, vartojant vaistinį preparatą su maistu. Valacikloviro farmakokinetika nėra proporcinga dozei. Didinant dozę, absorbcijos greitis ir apimtis mažėja, dėl to vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, C_{max} didėjimas nėra proporcingas dozei, o vartojant didesnes kaip 500 mg dozę, biologinis prieinamumas sumažėja. Acikloviro farmakokinetikos (FK) rodmenys sveikų tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, pavartojusių vienkartinę 250-2000 mg valacikloviro dozę, organizme parodyti toliau esančioje lentelėje.

Acikloviro FK rodmuo		250 mg (n = 15)	500 mg (n = 15)	1000 mg (n = 15)	2000 mg (n = 8)
C_{max}	mikrogramai/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
t_{max}	valandos (val.)	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	val.mikrogramai/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = didžiausia koncentracija; t_{max} = laikas, per kurį atsiranda didžiausia koncentracija; AUC = plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive. C_{max} ir AUC rodmenys: nurodomas vidurkis ± standartinis nuokrypis. t_{max} rodmuo: nurodytas vidurkis ir ribos.

Didžiausia nepakitusio valacikloviro koncentracija plazmoje sudarė tik maždaug 4 % didžiausios acikloviro koncentracijos ir atsirado, praėjus vidutiniškai 30-100 min. po dozės išgėrimo, o praėjus 3 val. po dozės pavartojimo, buvo ties išmatuojamų koncentracijų riba arba mažesnė. Vartojant vienkartinę ar kartotines vaistinio preparato dozes, valacikloviro ir acikloviro farmakokinetinės savybės yra panašios. *Herpes zoster*, *herpes simplex* ar ŽIV infekcija reikšmingos įtakos per burną vartojamų valacikloviro ir acikloviro farmakokinetikai neturi, palyginti su sveikų suaugusiųjų. Pacientų, kuriems persodintas organas, vartojančių 2000 mg valacikloviro dozę 4 kartus per parą,

organizme didžiausia acikloviro koncentracija buvo panaši į sveikų savanorių, vartojusių tokią pat dozę. Buvo nustatytas pastebimai didesnis paros AUC.

Pasiskirstymas

Labai maža dalis valacicloviro (15 %) prisijungia prie plazmos baltymų. Prasiskverbimas į smegenų skystį, nustatytas pagal AUC smegenų skystyje ir plazmoje santyki, nepriklauso nuo inkstų funkcijos. Prasiskverbia maždaug 25 % acikloviro ir metabolito 8-OH-ACV bei maždaug 2,5 % metabolito CMMG.

Metabolizmas

Išgertas valacicloviro konvertuojamas į aciklovirą ir L-valiną pirmojo prasiskverbimo per žarnas ir (arba) kepenis metu. Maža dalis acikloviro konvertuojama į metabolitą 9(karboksimetoksi)metilguaniną (CMMG), veikiant alkoholdehidrogenazei ir aldehiddehidrogenazei, ir į 8-hidroxiaciklovirą (8-OH-ACV), veikiant aldehidoksidazei. Maždaug 88 % visos ekspozicijos plazmoje susiję su acikloviru, 11 % su CMMG ir 1 % su 8-OH-ACV. Nei valacicloviro, nei acikloviro metabolizmo neveikia citochromo P450 izofermentai.

Eliminacija

Valacicloviro eliminuojamas su šlapimu daugiausia acikloviro (daugiau kaip 80 % šalinamos dozės) ir acikloviro metabolito CMMG (maždaug 14 % šalinamos dozės) pavidalu. Šlapime aptiktas tik mažas kiekis metabolito 8-OH-ACV (< 2 % šalinamos dozės). Mažiau kaip 1 % pavartotos valacicloviro dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Vartojant vienkartinę ar kartotines valacicloviro dozes, acikloviro pusinės eliminacijos periodas iš pacientų, kurių inkstų funkcija normali, plazmos trunka maždaug 3 val.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Acikloviro eliminacija priklauso nuo inkstų funkcijos ir, sunkėjant inkstų funkcijos sutrikimui, acikloviro ekspozicija didėja. Pavartojus valacicloviro, vidutinis pusinės eliminacijos periodas iš pacientų, kurie serga galutinės stadijos inkstų funkcijos sutrikimu, plazmos trunka maždaug 14 val., palyginti su 3 val. iš pacientų, kurių inkstų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių).

Buvo įvertinta acikloviro ir jo metabolitų CMMG ir 8-OH-ACV ekspozicija plazmoje ir smegenų skystyje pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant kartotines valacicloviro dozes 6 tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali (vidutinis kreatinino klirensas 111 ml/min., ribos 91-144 ml/min.), vartojusių 2000 mg dozę kas 6 valandas, organizme ir 3 tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (vidutinis $KL_{\text{kreatinino}}$ 26 ml/min., ribos 17-31 ml/min.), vartojusių 1500 mg dozę kas 12 valandų, organizme. Acikloviro, CMMG ir 8-OH-ACV koncentracijos plazmoje ir smegenų skystyje buvo vidutiniškai atitinkamai 2, 4 ir 5-6 kartus didesnės pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su pacientų, kurių inkstų funkcija normali.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos duomenys rodo, kad dėl kepenų funkcijos sutrikimo mažėja valacicloviro konversijos į aciklovirą greitis, bet ne apimtis. Acikloviro pusinės eliminacijos periodas nepakinta.

Nėščios moterys

Valacicloviro ir acikloviro farmakokinetikos tyrimai vėlyvuju nėštumo laikotarpiu rodo, kad nėštumas neturi įtakos valacicloviro farmakokinetikai.

Prasiskverbimas į motinos piene

Išgėrus 500 mg valacicloviro dozę, didžiausia acikloviro koncentracija motinos piene (C_{max}) sudarė nuo 0,5 iki 2,3 (mediana 1,4) acikloviro koncentracijos motinos serume. Vidutinė acikloviro koncentracija motinos piene buvo 2,24 mikrogramo/ml (9,95 mikromoliai/l). Motinai vartojant 500 mg

valacicloviro dozę du kartus per parą, žindomo kūdikio organizme atsirastokia ekspozicija, kaip kasdien per burną vartojant maždaug 0,61 mg/kg acikloviro paros dozę. Pusinis eliminacijos periodas iš motinos pienu buvo panašus į pusinį eliminacijos periodą iš serumo. Nepakitusio valacicloviro motinos serume, motinos piene ar kūdikio šlapime neaptikta.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sugirdytas valaciclovirus neveikė žiurkių patinų ar patelių vislumo.

Valaciclovirus nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams. Beveik visas valaciclovirus konvertuojamas į aciklovirą. Atliekant tarptautiniu mastu pripažintus mėginius, acikloviro sušvirkštimas po oda nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams. Be to, tyrimų su žiurkėmis metu, švirkščiant po oda dozes, kurias vartojant plazmoje atsiranda 100 mikrogramų/ml acikloviro koncentracija (> 10 kartų didesnė nei vienkartinę 2000 mg valacicloviro dozę pavartojusio žmogaus, kurio inkstų funkcija normali, organizme), nustatyta žiurkių vaisiaus apsigimimų ir toksinis poveikis patelėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis

Polisorbatas 80 (tik 500 mg ir 1000 mg tabletėse)

Mėlyni spausdinimo dažai FT203, kurių sudėtyje yra briliantinio mėlynojo (E133) (tik 250 mg ir 1000 mg tabletėse)

Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

250 mg tabletės, 1000 mg tabletės

2 metai.

500 mg tabletės

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Polivinilchlorido ir aliuminio folijos lizdinių plokštelių pakuotė.

250 mg tabletės

Pakuotėje yra 60 tablečių

500 mg tabletės

Pakuotėje yra 10, 30, 42, 90 arba 112 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

1000 mg tabletės

Pakuotėje yra 21 tabletė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

<{MMMM-mm-DD}> <{MMMM mėnuo DD}>

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 250 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 250 mg valacikloviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
60 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas.:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Pildyti savo šalies kalba]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Pildyti savo šalies kalba]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 250 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 500 mg valacikloviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
10 tablečių
30 tablečių
42 tabletės
90 tablečių
112 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Pildyti savo šalies kalba]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Pildyti savo šalies kalba]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1000 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra toks valacikloviro hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 1000 mg valacikloviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
21 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas.:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Pildyti savo šalies kalba]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Pildyti savo šalies kalba]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1000 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Valacikloviras

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 250 mg plėvele dengtos tabletės
Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg plėvele dengtos tabletės
Valtrex ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1000 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Valacikloviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Valtrex ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Valtrex
3. Kaip vartoti Valtrex
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Valtrex
6. Kita informacija

1. KAS YRA VALTREX IR KAM JIS VARTOJAMAS

Valtrex priklauso vaistų, vadinamų antivirusiniais vaistais, grupei. Jis naikina ir sustabdo virusų, vadinamų paprastosios pūslelinės (*herpes simplex*) virusais (HSV), vėjaraupių (*varicella zoster*) virusais (VZV) ir citomegalovirusais (CMV), dauginimąsi.

Valtrex galima vartoti:

- juosiančiajai pūslelinei gydyti (suaugusiesiems);
- HSV sukeltai odos infekcijai ir lytinių organų pūslelinei gydyti (suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams). Be to, vaistas padeda užkirsti kelią šios infekcijos pasikartojimui;
- lūpų pūslelinei gydyti (suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams);
- CMV infekcijos profilaktikai po organų persodinimo operacijos (suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams);
- akių HSV infekcijų profilaktikai ir gydymui.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VALTREX

Valtrex vartoti negalima

- jeigu esate alergiškas (per daug jautrus) valaciklovirui ar aciklovirui arba bet kuriai pagalbinei Valtrex medžiagai (išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu tai tinka Jums, Valtrex nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Valtrex, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Valtrex reikia

Prieš pradėdami vartoti Valtrex, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate inkstų funkcijos sutrikimu;
- sergate kepenų funkcijos sutrikimu;
- esate vyresni kaip 65 metų;
- yra nusilpusi Jūsų imuninė sistema.

Jeigu abejojate, ar minėti atvejai Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Valtrex, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitų asmenų užkrėtimo lytinių organų pūsleline profilaktika

Jeigu Valtrex gydotės nuo lytinių organų pūslelinės arba vartojate jos profilaktikai, arba jeigu anksčiau pasireiškė lytinių organų pūslelinė, turite praktikuoti saugius lytinius santykius, įskaitant prezervatyvų naudojimą. Tai yra svarbu, kad neužkrėstumėte šia infekcija kitų žmonių. Jeigu ant lytinių organų atsirado opelių ar pūslelių, lytiškai nesantykiaukite.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar vaistažolių preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate vaistų, kurie veikia inkstus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tokie vaistai yra: aminoglikozidai, organiniai platinos preparatai, kontrastinės medžiagos, kurių sudėtyje yra jodo, metotreksatas, pentamidinas, foskarnetas, ciklosporinas, takrolimuzas, cimetidinas ir probenecidas.

Jeigu skiriamas juosiančiosios pūslelinės gydymas Valtrex arba Valtrex skiriamas po organų persodinimo, visada pasakykite gydytojui arba vaistininkui apie kitus vartojamus vaistus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Valtrex paprastai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate arba įtariate, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, Valtrex vartoti negalima tol, kol nepasitarsite su gydytoju. Gydytojas įvertins naudą Jums ir riziką Jūsų vaisiui ar kūdikiui, vartojant Valtrex nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Valtrex gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti gebėjimą vairuoti.

→ Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima, išskyrus atvejus, kai esate įsitikinę, kad tokio poveikio nėra.

3. KAIP VARTOTI VALTREX

Valtrex visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė, kurią reikia vartoti, priklauso nuo to, dėl ko skiriamas Valtrex. Tai aptarsite su gydytoju.

Juosiančiosios pūslelinės gydymas

- Įprasta dozė yra 1000 mg (viena 1000 mg tabletė arba dvi 500 mg tabletės) tris kartus per parą.
- Turėsite vartoti Valtrex septynias dienas.

Lūpu pūslelinės gydymas

- Įprasta dozė yra 2000 mg (dvi 1000 mg tabletės arba keturios 500 mg tabletės) du kartus per parą.
- Antrąją dozę reikia išgerti praėjus 12 valandų (ne anksčiau kaip po 6 valandų) po pirmosios dozės.
- Turėsite vartoti Valtrex tik vieną dieną (dvi dozes).

HSV sukeltos odos infekcijos ir lytinių organų pūslelinė

- Įprasta dozė yra 500 mg (viena 500 mg tabletė arba dvi 250 mg tabletės) du kartus per parą.
- Pirmą kartą pasireiškus infekcijai, reikia vartoti Valtrex penkias dienas arba iki dešimties dienų, jeigu taip nurodė gydytojas. Pasikartojančios infekcijos atveju gydymas paprastai trunka 3-5 dienas.

HSV sukeltos odos infekcijos pasikartojimo profilaktika, jeigu epizodai kartojasi

- Įprasta dozė yra viena 500 mg tabletė vieną kartą per parą.
- Kai kuriems žmonėms, kuriems epizodai kartojasi dažnai, gali būti veiksminga vartoti po vieną 250 mg tabletę du kartus per parą.
- Turite vartoti Valtrex, kol gydytojas nurodys baigti gydymą.

CMV (*citomegalovirusu*) infekcijos profilaktika

- Įprasta dozė yra 2000 mg (dvi 1000 mg tabletės arba keturios 500 mg tabletės) keturis kartus per parą.
- Kiekvieną dozę reikia gerti po maždaug 6 valandų pertraukos.
- Gydymą Valtrex paprastai reikia pradėti kiek galima greičiau po operacijos.
- Turėsite vartoti Valtrex maždaug 90 dienų po operacijos, kol gydytojas nurodys baigti gydymą.

Gydytojas gali keisti Valtrex dozę, jeigu:

- esate vyresni kaip 65 metų;
 - yra nusilpusi imuninė sistema;
 - sergate inkstų funkcijos sutrikimu.
- ➔ Jeigu yra nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Valtrex, apie tai pasakykite gydytojui.

Vaisto vartojimas

- Šį vaistą vartokite per burną.
- Nurykite tabletę sveiką užgerdami vandeniu.
- Gerkite Valtrex kasdien tuo pačiu laiku.
- Gerkite Valtrex pagal gydytojo ir vaistininko nurodymus.

Vyresni kaip 65 metų žmonės arba pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Labai svarbu, kad vartodami Valtrex, visą dieną reguliariai gertumėte vandens. Tai padės sumažinti šalutinio poveikio, kuris gali paveikti inkstus ar nervų sistemą, riziką. Gydytojas atidžiai stebės, ar neatsiranda tokio poveikio požymių. Šalutinis poveikis nervų sistemai gali būti toks: sumišimas ar susijaudinimas, neįprastas mieguistumas ar išglebimas.

Pavartojus per didelę Valtrex dozę

Paprastai Valtrex yra nekenksmingas, išskyrus atvejus, kai vaisto per daug geriama keletą dienų. Jeigu išgėrėte per daug tablečių, gali pasireikšti pykinimas, vėmimas, sumišimas, susijaudinimas ar neįprastas mieguistumas. Jeigu išgėrėte per daug Valtrex, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Parodykite jiems šio vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Valtrex

- Jeigu užmiršote išgerti Valtrex, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Vis dėlto jeigu jau arti kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Valtrex, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

- Sunkios alerginės reakcijos (*anafilaksija*). Tokios reakcijos žmonėms, vartojantiems Valtrex, pasireiškia retai. Simptomai pasireiškia staiga, įskaitant:
 - paraudimą, niežtintį odos išbėrimą;
 - lūpų, veido, kaklo ir gerklės patinimą, dėl kurio pasunkėja kvėpavimas (*angioneurozinė edema*);
 - kraujospūdžio sumažėjimą, dėl kurio pasireiškia ūminis kraujotakos nepakankamumas.

➔ Jeigu pasireiškė alerginė reakcija, nutraukite Valtrex vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažni (pasireiškia dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.

Dažni (pasireiškia ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas.
- Galvos svaigimas.
- Vėmimas.
- Viduriavimas.
- Odos reakcija po pabuvimo saulės šviesoje (*padidėjęs jautrumas šviesai*).
- Išbėrimas.

Nedažni (pasireiškia ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Sumišimas.
- Reiškinių, kurių nėra, matymas ar girdėjimas (*haliucinacijos*).
- Labai didelis mieguistumas.
- Drebulys.
- Susijaudinimas.

Toks šalutinis poveikis nervų sistemai paprastai pasireiškia žmonėms, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, senyviems pacientams ar pacientams po organų persodinimo operacijos, vartojantiems dideles Valtrex dozes (8 gramų ar didesnes) per parą. Paciento būklė palengvėja, nutraukus Valtrex vartojimą arba sumažinus vaisto dozę.

Kitas nedažnas šalutinis poveikis

- Kvėpavimo pasunkėjimas (*dusulys*).
- Pilvo diskomfortas.
- Išbėrimas, kartais niežtintysis, į nudilginimą panašus išbėrimas (*dilgėlinė*).
- Skausmas apatinėje juosmens dalyje (inkstų skausmas).

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*leukopenija*).
- Kraujo plokštelių (ląstelės, kurios padeda kraujui krešėti) kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*).
- Kepenyse gaminamų medžiagų kiekio padidėjimas.

Reti (pasireiškia ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Netvirta eisena ir koordinacijos stoka (*ataksija*).
- Lėta, neaiški kalba (*artikuluotos kalbos sutrikimas*).
- Priepuoliai (traukuliai).
- Smegenų funkcijos pokyčiai (*encefalopatija*).
- Sąmonės netekimas (*koma*).
- Sumišimas ar mąstymo sutrikimas.

Toks šalutinis poveikis nervų sistemai paprastai pasireiškia žmonėms, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, senyviems pacientams ar pacientams po organų persodinimo operacijos, vartojantiems dideles Valtrex dozes (8 gramų ar didesnes) per parą. Paciento būklė palengvėja, nutraukus Valtrex vartojimą arba sumažinus vaisto dozę.

Kitas retas šalutinis poveikis

- Inkstų funkcijos sutrikimai, kuris pasireiškia šlapimo kiekio sumažėjimu arba visišku šlapimo neišsiskyrimu.

5. KAIP LAIKYTI VALTREX

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Valtrex vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Valtrex sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra valacikloviras. Vienoje tabletėje yra 250 mg, 500 mg ar 1000 mg valacikloviro (valacikloviro hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas
Makrogolis
Polisorbatas 80 (tik 500 mg ir 1000 mg tabletėse)
Mėlyni spausdinimo dažai FT203, kurių sudėtyje yra briliantinio mėlynojo (E133) (tik 250 mg ir 1000 mg tabletėse):
Karnaubo vaškas

Valtrex išvaizda ir kiekis pakuotėje

Valtrex tabletės tiekiamos polivinilchlorido ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Tiekiamos Valtrex 250 mg tablečių kartono dėžutės, kuriose yra 60 plėvele dengtų tablečių. Tabletės yra baltos, ant vienos jų pusės yra užrašas „GX CE7“.

Tiekiamos Valtrex 500 mg tablečių kartono dėžutės, kuriose yra 10, 30, 42, 90 arba 112 plėvele dengtų tablečių. Tabletės yra baltos, ant vienos jų pusės yra užrašas „GX CF1“.

Tiekiamos Valtrex 1000 mg tablečių kartono dėžutės, kuriose yra 21 plėvele dengta tabletė. Tabletės yra baltos, ant vienos jų pusės yra užrašas „GX CF2“.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}
<{Tel.:}>
<{Faksas:}>
<{el. paštas}>

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais:

Austrija, Bulgarija, Kipras, Čekijos Respublika, Estija, Suomija, Vokietija, Graikija, Islandija, Airija, Latvija, Lietuva, Malta, Norvegija, Portugalija, Rumunija, Slovakija, Slovėnija, Ispanija, Švedija, Jungtinė Karalystė: Valtrex

Prancūzija, Belgija, Danija, Italija, Liuksemburgas, Nyderlandai: Zelitrex

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

[Pildyti savo šalies kalba]