

ANNES I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, ID-DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Awstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, L-Awstrija	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Awstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl L-Awstrija	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Awstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien L-Awstrija	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Awstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl L-Awstrija	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Awstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, L-Awstrija	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Awstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl L-Awstrija	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Belġju	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Il-Belġju	Zelitrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Belġju	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Il-Belġju	Zelitrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Bulgarija	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Ċipru	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex 500 mg	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Id-Danimarka	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Id-Danimarka	Zelitrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Id-Danimarka	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Id-Danimarka	Zelitrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Id-Danimarka	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Id-Danimarka	Zelitrex	250mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
L-Estonja	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
Il-Finlandja	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
Il-Finlandja	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Il-Finlandja	Valavir	500mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
Il-Finlandja	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Il-Finlandja	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
Franza	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franza	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali
Franza	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franza	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	pillola miksija b'rita	Uzu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Franza	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Franza	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Franza	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franza	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Franza	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franza	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Ġermanja	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Il-Ġermanja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Ġermanja	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Il-Ġermanja	Valtrex S	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Ġermanja	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Il-Ġermanja	Valtrex S 250 mg	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Greċja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Il-Greċja	Valtrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Greċja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Il-Greċja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Greċja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Il-Greċja	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, L-Islanda	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, L-Islanda	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, L-Irlanda	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, L-Irlanda	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, L-Italja	Zelitrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Italja	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, L-Italja	Talavir	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, L-Italja	Zelitrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, L-Italja	Talavir	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, L-Italja	Zelitrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, L-Italja	Talavir	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Latvja	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 L-Italja	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Litwanja	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Lussemburgu	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Il-Belġju	Zelitrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Lussemburgu	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Il-Belġju	Zelitrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, L-Olanda	Zelitrex 500 mg	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, L-Olanda	Zelitrex 250 mg	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
In-Norveġja	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, In-Norveġja	Valtrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
In-Norveġja	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, In-Norveġja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
In-Norveġja	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, In-Norveġja	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Polonja	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Portugall	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Il-Portugall	Valtrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Portugall	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Il-Portugall	Valavir	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Portugall	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Il-Portugall	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Portugall	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Il-Portugall	Valavir	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Portugall	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Il-Portugall	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Portugall	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Il-Portugall	Valavir	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Rumanija	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Is-Slovakkja	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Is-Slovakkja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Slovenja	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovenja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valtrex	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Virval	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valaciclovir Allen	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valherpes	1000mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Spanja	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Virval	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valaciclovir Allen	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Spanja	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanja	Valherpes	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Isvezja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, L-Isvezja	Valtrex	1 g	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Isvezja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, L-Isvezja	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Isvezja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, L-Isvezja	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EE</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Ir-Renju Unit	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ir-Renju Unit	Valtrex	500mg	pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Renju Unit	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Ir-Renju Unit Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Ir-Renju Unit	Valtrex	250mg	pillola miksija b'rita	Użu orali

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' VALTRES U L-ISMIJIET ASSOČJATI (ARA L-ANNESS I)

Valtrex hija pillola orali li fiha valaciclovir (VACV), il-promedicina esterifikata tal-kompost antierpetiku Aciclovir (ACV).

Aciclovir huwa inibitur qawwi u selettiv ta' numru ta' viruses tal-herpes, inkluż il-patogeni tal-bniedem herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), u cytomegalovirus (CMV). Aciclovir jinibixxi l-polymerase tad-DNA tal-virus tal-herpes. Valaciclovir jiġi konvertit f'aciclovir u L-valine malajr u kważi kompletament permezz tal-metaboliżmu intestinali u epatiku first-pass. Valaciclovir jikseb bijodisponibbiltà għolja ta' aciclovir u b'hekk jippermetti dożaġġ inqas frekwenti.

Valtrex (u ismijiet assoċjati) ġie inkluż fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC), imfassal mis-CMD(h), skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali divergenti meħuda minn Stati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodotti msemmija hawn fuq (u l-ismijiet assoċjati tiegħu), il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat referenza uffiċjali skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex issolvi divergenzi fost l-SPCs awtorizzati nazzjonalment u b'hekk biex tarmonizza l-SCPs madwar l-UE. Is-CHMP adotta Lista ta' Mistoqsijiet fl-20 ta' Novembru 2008 u tliet Listi oħra ta' kwistjonijiet pendenti.

GlaxoSmithKline qabel mal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini biex tiġi armonizzata d-dejta tal-kwalità CSC (Modulu 3) matul din ir-referenza tal-Artikolu 30. L-oqsma fejn hemm nuqqas ta' armonizzazzjoni prinċipalment jikkonċernaw is-sezzjonijiet 4.1, 4.2, 4.3 u 4.6 tal-SPC.

Sezzjoni 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Is-CHMP iddiskuta l-kliem għad-indikazzjonijiet li ġejjin filwaqt li kkunsidra l-proposti tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH), l-SPCs nazzjonali attwali u l-għarfien xjentifiku:

- 1- Infezzjonijiet tal-Varicella zoster virus (VZV)– herpes zoster,
- 2- Infezzjonijiet tal-Herpes simplex virus (HSV)
- 3- Infezzjonijiet tas-Cytomegalovirus (CMV)

Indikazzjoni 1 Infezzjonijiet tal-Varicella zoster virus (VZV) – herpes zoster

L-indikazzjoni li ġejja giet miftiehma:

“Valtrex huwa indikat għat-trattament ta' herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) u zoster oftalmiku fl-adulti immunokompetenti.

Valtrex huwa indikat għat-trattament ta' herpes zoster f'pazjenti adulti b'immunosoppressjoni ħafifa jew moderata”.

Is-CHMP approva l-proposta tal-MAH biex jiġi mħassar *“Valtrex jaċċelera r-riżoluzzjoni tal-uġiġħ ...u n-nevralġija posterpetika”* u l-informazzjoni tressqet taħt is-sezzjoni 5.1.

Rigward il-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet okulari, preżenti f'xi SPC ta' SM, is-CHMP innota li huwa benefiċċju sekondarju tat-trattament ta' infezzjoni VZV, għalhekk din il-parti tal-indikazzjoni kienet koperta minn dikjarazzjoni fis-sezzjoni 5.1.

Indikazzjoni 2 - Infezzjonijiet tal-Herpes simplex virus (HSV)

Rigward herpes simplex kien hemm differenzi bejn Stati Membri rigward is-sit ta' infezzjoni u r-rakkomandazzjonijiet għat-trattament, is-soppressjoni jew il-prevenzjoni.

Trattament tal-HSV

L-MAH, sabiex jagħti prova tas-sigurtà u l-effikaċja ta' valaciclovir għat-trattament ta' HSV, evalwa l-prodott fi programm ta' żvilupp kliniku ta' sitt studji li jiffokaw fuq infezzjoni tal-herpes ġenitali (HSV-2).

Dawn l-istudji wrew li valaciclovir kien superjuri għal placebo u/jew effettiv daqs aciclovir fit-tnaqqis tat-tul tal-episodju, it-tixrid virali u l-ħin għall-fejqaq tal-leżjonijiet.

Soppressjoni tal-HSV għat-Tnaqqis tat-Tfaqqigh (episodji rikorrenti ta' herpes simples ġenitali)

L-MAH sabiex juri l-effikaċja fis-soppressjoni ta' rikorrenzi ta' herpes ġenitali ppreżenta żewġ Studji (123-026 u 123-037). Valaciclovir kien ferm aktar effettiv minn placebo fid-dewmien tal-hin għall-ewwel rikorrenza tal-herpes ġenitali (Patel, 1997; Reitano, 1998). Meta-analizi reċenti (Lebrun-Vignes, 2007) ipprovdiet dejta ta' appoġġ addizzjonali għal din l-indikazzjoni.

Soppressjoni tal-Herpes Ġenitali għat-Tnaqqis tar-Riskju ta' Trażmissjoni

L-MAH ippreżenta l-Istudju HS2AB3009 biex juri l-effikaċja tat-terapija soppressiva bi valaciclovir (500 mg darba kuljum).

Is-CHMP ikkonkluda li l-indikazzjoni dwar profilassi għat-trażmissjoni ta' herpes ġenitali ma' VACV ma tistax tiġi kkunsidrata bħala indikazzjoni nnifisha iżda għandha tiġi assoċjata mat-trattament tat-trattament inizjali u rikorrenti ta' herpes ġenitali. Din l-informazzjoni hija inkluża fis-sezzjoni 4.4 tal-SPC.

It-Trattament u s-Soppressjoni ta' Infezzjonijiet Okulari Relatati mal-HSV

L-MAH ippreżenta diversi studji biex jevalwa l-effikaċja ta' aciclovir orali għall-keratite ta' HSV wara keratoplastija penetranti (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Id-dozi approvati kienu bbażati fuq stimi komparattivi ta' espożizzjoni sistemika ta' aciclovir (Weller, 2000). Ir-riżultati tal-istudju Weller urew li valaciclovir huwa komparabbli ma' aciclovir fil-prevenzjoni ta' herpes keratite matul is-segwitu fit-tul ta' wara l-kirurgija.

Is-CHMP ikkunsidra li studji ta' daqs limitat u ta' kwalità mhux magħrufa biss ġew irrapportati. Barra minn hekk, is-sigurtà tal-konċentrazzjonijiet intraokulari potenzjalment oghla ta' aciclovir wara l-użu ta' valaciclovir fl-għajnejn infettati ma kinitx indirizzata b'mod sodisfaċenti. Is-CHMP ikkonkluda li l-uniku użu okulari li għandu jiġi nnotat huwa *t-trattament ta' zoster oftalmiku*.

Is-CHMP qabel li tiġi inkluża referenza għal HSV okulari fis-sezzjoni 5.1. "*Valtrex inaqqas ir-riskju ta' komplikazzjonijiet okulari ta' zoster oftalmiku*".

Infezzjonijiet tal-Herpes labialis (HSV-1)

L-MAH biex jappoġġa din l-indikazzjoni proposta ppreżenta żewġ studji fortuwiti, kkontrollati bi placebo (HS230027 u HS0028) [Spruance, 2003] li jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' skeda ta' dożaġġ ta' VACV, 2000 mg darbtejn kuljum għal jum wieħed, mqabbel ma' placebo. Fuq il-bażi tar-riżultati ta' dawn iż-żewġ studji l-Forum Internazzjonali tal-Gestjoni tal-Herpes (International Herpes Management forum - IHMF) [Gilbert, 2007] jirrakkomanda terapija b'kors qasir u doża għolja għat-trattament ta' herpes labialis bħala alternattiva għal skedi oħra approvati.

L-MAH pprovda bosta dokumenti ewlenin li jiddeskrivu l-Istudju HS230027 u l-Istudju HS230028, u analizi tad-dejta li tappoġġa terapija b'kors qasir u doża għolja fl-adolesxenti u l-adulti immunokompetenti. Dawn jinkludu wkoll Harsa Globali Klinika li tiddekrivi s-sigurtà u l-effikaċja tal-provi ta' effikaċja pivotali. Is-CHMP qabel li għal herpes labialis, valaciclovir 2000 mg darbtejn kuljum għal jum wieħed huwa trattament effettiv fl-adulti u l-adolesxenti.

Is-CHMP kkunsidra li *Herpes labialis* hija koperta bl-indikazzjoni "*Trattament u soppressjoni ta' infezzjonijiet HSV tal-ġilda u l-membrani mukużi*", u kkonkluda li ma jixraqx li tkun speċifikata fis-Sezzjoni 4.1 tal-SPC għalkemm il-dożaġġ ta' kors qasir ser jiġi msemmi fis-Sezzjoni 4.2.

Is-CHMP qabel mat-tnehhija ta' diversi dikjarazzjonijiet ta' indikazzjonijiet aktar speċifiċi (jiġifieri, herpes labialis, infezzjonijiet okulari tal-HSV, it-tnaqqis tat-trażmissjoni).

Bosta indikazzjonijiet ma ġewx approvati fl-Istati Membri kollha, b'mod partikolari għall-pazjenti *immunokompromessi*.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' valaciclovir għat-trattament ta' HSV f'pazjenti immunokompromessi ġiet evalwata fl-Istudju 123-008 iżda hemm dejta limitata disponibbli biex turu l-effikaċja u d-dożaġġ ottimali ta' VACV għat-trattament ta' HSV f'pazjenti immunokompromessi.

Is-Soppressjoni ta' HSV f'Pazjenti infettati bl-HIV

L-Istudji 123-007 u HS230018 twestqu biex jevalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' valaciclovir fis-soppressjoni ta' episodji rikorrenti ta' HSV ano-ġenitali f' suġġetti infettati bl-HIV (Conant, 2002).

Is-CHMP approva l-kliem li ġej għat-trattament ta' herpes simplex virus:

“Valtrex huwa indikat

- *għat-trattament u s-soppressjoni ta' infezzjonijiet HSV tal-ġilda u l-membrani mukużi inklużi*
- it-trattament tal-ewwel episodju ta' herpes ġenitali fl-adulti u l-adolesxenti
immunokompetenti u fl-adulti immunokompromessi
- it-trattament ta' rikorrenzi ta' herpes ġenitali fl-adulti u l-adolesxenti immunokompetenti, u
fl-adulti immunokompromessi
- is-soppressjoni ta' herpes ġenitali rikorrenti fl-adulti u l-adolesxenti immunokompetenti u fl-
adulti immunokompromessi
- *It-trattament u s-soppressjoni ta' infezzjonijiet rikorrenti ta' HSV okulari.*

Indikazzjoni 3 Infezzjonijiet tas-Cytomegalovirus (CMV)

Il-profilassi ta' cytomegalovirus ma ġiex approvat f'xi Stati Membri.

Cytomegalovirus huwa kaġun ewlieni ta' difetti tat-twelid assoċjati ma' virus, inklużi l-ritardazzjoni mentali u t-truxija u jista' jikkawża mard serju u fatali f'individwi immunokompromessi, partikolarment riċevituri tat-trapjant tal-mudullun (bone marrow transplant - BMT), u trapjenti ta' organi solidi, u pazjenti immunosopprimiti bħal dawk bl-HIV.

L-MAH lesta żewġ studji biex jiddetermina s-sigurtà u l-effikaċja ta' VACV meta mqabbel ma' ACV jew placebo għall-profilassi ta' infezzjoni u mard CMV fit-trapjant ta' organi solidi.

L-ewwel wiehed kien prova pivotali (Studju 123-012) f'pazjenti b'trapjant tal-kliewi u t-tieni wiehed kien prova iżgħar (Studju 123-031) fir-reċipjenti adulti ta' trapjant tal-qalb.

Fl-istudju 123-012 ir-riżultati jindikaw li profilassi bi VACV orali f'pazjenti b'trapjant tal-kliewi inaqqas l-inċidenza jew jittardja l-bidu ta' mard CMV kemm fir-reċipjenti seropożittivi kif ukoll dawk seronegattivi. Ir-riżultati tal-Istudju 123-031 wrew differenza sinifikanti fil-hin għall-iżvilupp ta' antigenemia CMV u dewmien simili ta' rifjut akut u anqas infezzjonijiet opportunistiċi jew infezzjonijiet ta' herpes oħra favur VACV.

L-MAH ippreżenta żewġ studji sabiex jappoġġa l-użu tas-sigurtà ta' VACV (Studju 123-016 u Studju 123-039). Il-profil tas-sigurtà tat-trattament profilattiku IV bi ganciclovir u t-trattament orali bi VACV kienu komparabbli u kienu t-tnejn simili għal dak tal-grupp placebo. L-avvenimenti avversi (adverse events - AEs) irrappurtati kienu avvenimenti elenkati u l-ebda sinjali tas-sigurtà godda u sinifikanti ma setgħu jiġu identifikati.

L-MAH iddikjara li valaciclovir offra effikaċja ppruvata għall-profilassi ta' infezzjoni u mard CMV u influwenza b'mod pożittiv eżiti oħra bħar-rifjut tat-trapjant u infezzjonijiet opportunistiċi.

Is-CHMP innota li dawn is-sejbiet jappoġġaw effett addizzjonali ta' VACV għalkemm dan ma jistax jiġi indirizzat bħala indikazzjoni primarja għat-trattament iżda jista' jiġi annotat fis-Sezzjoni 5.1.

Is-CHMP talab ukoll lill-MAH jagħti riassigurazzjoni li l-benefiċċju/riskju ta' valaciclovir jista' jiġi kkunsidrat bħala simili għal dik ta' valganciclovir, li attwalment jintuża ħafna fil-prattika klinika.

L-MAH, biex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' valaciclovir għall-profilassi ta' mard CMV fir-reċipjenti tat-trapjanti, ippreżentata erba' provi kliniċi fortuwiti u kkontrollati: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

L-istudju Lowance wera li t-trattament profilattiku bi valaciclovir huwa mod sikur u effettiv għall-prevenzjoni ta' mard CMV wara t-trapjant tal-kliewi.

Ir-riżultati mill-istudju Egan indikaw li doża għolja ta' valaciclovir ittardjat b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' antigenemia CMV u kellha effetti pożittivi fuq iż-żmien għall-infezzjonijiet, is-sintomi u l-marda CMV meta mqabbla ma' doża baxxa ta' aciclovir orali.

L-istudju Ljungman wera li valaciclovir kien ferm aktar effettiv minn aciclovir orali fit-tnaqqis tal-inċidenza ta' infezzjoni ta' CMV (P <0.0001), u s-sigurtà ta' valaciclovir orali kienet simili għal dik ta' aciclovir orali ta' doża għolja.

L-awturi tal-istudju Winston ikkonkludew li valaciclovir orali jista' jkun alternattiva effettiva għal ganciclovir IV għall-profilassi ta' mard CMV wara trapjant tal-mudullun.

Wara li s-CHMP ikkunsidra r-riżultati tal-provi ta' hawn fuq approva l-użu ta' valaciclovir għall-profilassi ta' infezzjoni CMV. Madankollu, l-użu ta' valaciclovir fil-profilassi ta' trapjant għandha tkun ristretta għal trapjant ta' organu solidu.

Is-CHMP japprova l-kliem li ġej:

“Valtrex huwa indikat għall-profilassi ta' infezzjoni u mard CMV wara trapjant ta' organu solidu fl-adulti u l-adolesxenti”

Sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kien hemm differenzi fis-Sezzjoni 4.2 bejn l-Istati Membri. Xi Stati Membri għandhom rakkomandazzjonijiet ta' doża oġhla minn Stati Membri oħra f'sitwazzjonijiet speċifiċi.

Herpes labialis

L-MAH kiseb approvazzjoni f'ċerti Stati Membri għall-użu ta' valaciclovir f'doża oġhla u kors iqsar (2g darbtejn kuljum għal jum wiehed) għat-trattament ta' herpes labialis (Rakkomandazzjoni tal-prattika klinika tal-Forum Internazzjonali tal-Gestjoni tal-Herpes (IHMF) [Gilbert, 2007]).

Is-CHMP ikkunsidra li herpes labialis m'għandux ikun indikazzjoni ta' trattament speċifiku, madankollu d-dożaġġ għal herpes labialis jista' jiġi msemmi taht din is-sezzjoni. Ir-rapporti tal-istudji inkluzi wrew li l-ebda benefiċċju kliniku addizzjonali ma nsab b'trattament ta' jumejn kontra trattament ta' jum (Spruance, 2003). Madankollu, l-iskeda ta' valaciclovir ta' jum toffri lill-pazjenti alternattiva konvenjenti ta' dożaġġ meta mqabbla ma' terapiji topikali disponibbli u skedi b'kors aktar twil ta' aciclovir u valaciclovir.

Is-CHMP approva dan li ġej: *“Għal herpes labialis (ħżiża), valaciclovir 2000 mg darbtejn kuljum għal jum wiehed huwa trattament effettiv fl-adulti u l-adolesxenti. It-tieni doża għandha tittiehed madwar 12-il siegħa (mhux aktar kmieni minn 6 siegħa) wara l-ewwel doża.”*

Indeboliment renali

Xi Stati Membri rrevedu r-rakkomandazzjonijiet tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fit-trattament ta' herpes zoster fuq il-baži ta' sinjali tas-sigurtà.

Is-CHMP ippropona li jitnaqqsu d-dozi fl-indeboliment renali iżda l-MAH kien tal-fehma li d-dikjarazzjonijiet ta' prekawzjoni dwar l-użu fl-anzjani u l-pazjenti b'indeboliment renali, iż-żamma ta' idratazzjoni xierqa, u l-aderenza mat-tnaqqis fid-doża rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali kienu adegwati u xierqa.

L-MAH indika wkoll li l-istudji pivotali ta' valaciclovir għat-trattament ta' infezzjonijiet ta' HSV u VZV u għas-sopressjoni ta' rikorrenzi ta' HSV kellhom kriterji ta' registrazzjoni li kienu jeskludu l-maġġoranza tas-sugġetti b'indeboliment renali sinifikanti. Il-kriterji varjaw fost l-istudji, iżda eskludu s-sugġetti jew bil-kreatinina fis-serum akbar mil-limitu massimu tan-normal ($Scr > ULN$), $Scr > 1.5$ mg/dL (~ 133 μM), jew bit-tneħħija ta' kreatinina ta' inqas minn 35 mL/min. Id-dejta għalhekk ma kinitx biżżejjed għall-analizi tas-sottogrupp tal-effikaċja u s-sigurtà.

L-MAH ma kellu l-ebda dejta li tindika li l-pazjenti b'indeboliment renali għandhom relazzjoni PK/PD mibdula meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali b'tali mod li dawn ikunu jeħtieġu espożizzjoni oġhla ta' aciclovir għal effett ta' trattament komparabbli.

Għalhekk l-effettività ta' dozi differenti ta' valaciclovir f'pazjenti bi gradi simili ta' funzjoni renali ma setgħetx titqabbel.

Is-CHMP ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda dejta li tissuggerixxi li l-pazjenti b'indeboliment renali għandhom bżonn espożizzjoni oġhla għall-effett tat-trattament. Is-CHMP irrakkomanda cut-off ta' 10 ml/min f'dan il-każ (li jirriżulta f'espożizzjoni stmata ta' 39-63 f' <10 ml/min u 43-77 fi CLcr 10-30 ml/min).

Is-CHMP qabel dwar dożaġġ imnaqqas għal indeboliment renali.

Is-CHMP talab lill-MAH sabiex jiddiskuti ulterjorment l-aġġustament tad-doża propost għal *indeboliment renali* għat-trattament ta' jum ta' *herpes labialis*. Id-doża titnaqqas b'50% diġà fi CLcrea 30-49 ml/min, filwaqt li għal infezzjonijiet ta' varicella-zoster, li għandhom doża normali f'madwar l-istess firxa bħal dik proposta għal *herpes labialis*, id-doża titnaqqas bi 33% fi CLcrea 30-49 ml/min.

L-MAH ipprova r-raġunament tal-aġġustament tad-dożaġġ għat-trattament ta' herpes labialis f'sugġetti b'indeboliment renali. Żewġ studji fortuwiti, double-blind, ikkontrollati bil-placebo ta'

sigurtà u effikaċja ġew deskritti biex jiġi appoġġat l-użu ta' valaciclovir fit-trattament ta' hżiża (herpes labialis). L-istimi tat-tnehhija tal-kreatinina kienu simili bejn it-trattamenti u bejn iż-żewġ studji. L-ghażla tad-dożaġġ għat-trattament ta' hżiża kienet ibbażata fuq l-amministrazzjoni ta' doża għolja ta' valaciclovir matul il-prodromu, bil-mira li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma jeċċedu l-*in vitro* IC99, fuq il-bażi tal-ipoteżi li l-effett antivirali ottimali jinkiseb minn espożizzjoni sistemika għolja matul iż-żmien meta ir-replikazzjoni virali tiddomina temporanjament fuq ir-reazzjoni immunitarja tal-ospitant. Għaldaqstant, l-evalwazzjoni tal-iskedi ta' dożaġġ ta' valaciclovir għal pazjenti b'indeboliment renali kienu primarjament derivati b'tali mod li l-konċentrazzjonijiet tal-quċċata ta' acyclovir (Cmax) kienu jkunu madwar dawk tal-proposta ta' doża ta' jum ta' 2000mg f'suġġetti bi CLcr minn 50 sa 120 mL/min. Stimu għall-erja totali taht il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin ta' acyclovir (AUC) huma kkunsidrati wkoll.

L-istimi tar-relazzjonijiet bejn il-farmakokinetiċi ta' aciclovir u l-funzjoni renali huma miksuba minn suġġetti fl-Istudji P66-01, P66-02, P66-09 u P66-10 li rċevew doži ta' valaciclovir ta' 1000 mg.

Il-bijodisponibbiltà ta' acyclovir minn valaciclovir tonqos kemmxejn b'doża li tiżdied. Għalhekk, minbarra l-farmakokinetiċi mibdula ta' acyclovir fl-indeboliment renali, dan il-fattur ukoll jehtieg li jiġi kkunsidrat fl-iżvilupp tal-aġġustamenti tad-doża fuq il-bażi ta' Cmax u/jew AUC.

Fuq il-bażi tar-riżultati mill-istudju P66-09, l-istimi tal-bijodisponibbiltà relattiva ta' aciclovir minn livelli differenti ta' doża ta' valaciclovir ġew prezunti li huma indipendenti mill-funzjoni renali. Għall-iskedi ta' dożaġġ ta' valaciclovir proposti, l-AUCs imbassra totali ta' acyclovir għal suġġetti b'indeboliment renali sever huma akbar minn dawk mistennija f'suġġetti b'indeboliment renali inqas severi. Madankollu, it-thassib ta' sigurtà primarju b'aciclovir jirrigwardjaw primarjament l-effetti akuti riversibbli fuq il-funzjoni renali minhabba l-potenzjal għall-kristallizzazzjoni fit-tubi renali. Għalkemm rari, dan huwa maħsub li huwa assoċjat ma' konċentrazzjonijiet tal-quċċata għolja aktar milli AUC. Barra minn hekk, ir-riżultati mudell magħżula għal tbassir ta' Cmax u AUC kienu konservattivi minhabba l-provvista tagħhom ta' estimi oghla għal suġġetti b'indeboliment renali sever. Peress li l-konċentrazzjonijiet tal-quċċata mistennija f'dan il-grupp jidhru li huma qrib in-naħa baxxa tal-firxa għal suġġetti bi CLcr \geq 50 mL/min u li doża wahda biss sejra tiġi amministrata, hija pprovduta assigurazzjoni dwar l-adegwatezza tal-iskedi proposti. Il-varjabilità farmakokinetika (% CV) fis-Cmax u l-AUC huma mistennija li jkunu simili għal doži u gradi differenti ta' indeboliment renali.

Is-CHMP innota li t-tnaqqis tad-doża suġġerit għall-indeboliment renali fit-trattament ta' herpes labialis huma kemmxejn differenti minn dak ta' indikazzjonijiet oħra, peress li d-doża diġà tinqasam fin-nofs fi CLcrea 30-49 ml/min, minkejja d-doża relattivament baxxa. Għal indikazzjonijiet oħra fejn id-doża normali hija fil-firxa t'isfel, it-tnaqqis fid-doża fl-indeboliment renali ma jsirx sakemm is-CLcrea tkun inqas minn 30 ml/min, peress li f'dawn il-livelli ta' espożizzjoni, iż-żieda mistennija fl-espożizzjoni fi CLcrea 30-49 ml/min mhijiex ikkunsidrata bħala riskju għas-sigurtà kbir.

Is-CHMP talab għar-raġunament wara d-doži proposti f'herpes labialis minhabba thassib li tnaqqis fid-doża diġà f'CLcrea 49 ml/min jista' possibbilment iwassal għal espożizzjoni nieqsa. Madankollu, id-dejta mfassla pprezentata indikat li s-Cmax (suġġerit li huwa importanti għat-trattament fuq żmien qasir ta' herpes labialis) u l-AUC xorta sejrini ikunu biżżejjed fil-grupp bi CLcrea 30-49 ml/min. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li t-tfassil huwa bbażat fuq xi relazzjonijiet mhux qawwija hafna, pereżempju Cmax bħala funzjoni tat-tnehhija ta' kreatinina. Madankollu, minhabba l-indikazzjoni relattivament beninni, approċċ konservattiv jista' jkun xieraq biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' sikurezza.

Immunokompromessi

L-MAH iddikjara li doži oghla ta' valaciclovir normalment huma rakkomandati għal dożaġġ f'suġġetti immunokompromessi b'mod relattiv ma' suġġetti immunokompetenti għal indikazzjoni komuni. Kif mitlub mis-CHMP, l-MAH ikkunsidra mill-ġdid l-użu ta' valaciclovir għat-trattament ta' zoster f'pazjenti immunokompromessi u rreveda l-linji gwida għat-trattament. Il-linji gwida Franciż jirrakkomandaw valaciclovir 1000 mg 3 darbiet kuljum (TID) b'segwitu fil-qrib [Yeni, 2008]. The L-IDSA (Infectious disease society of America - is-Soċjetà tal-Amerika tal-Mard Infettiv) tirrakkomanda valaciclovir 1000 mg TID [Dworkin, 2007] u l-Konferenza Ewropea dwar l-Infazzjonijiet fil-Lewkimja tirrakkomanda l-istess dożaġġ ta' valaciclovir għal mill-inqas 7 ijiem [Styczynski, 2009].

Is-CDC tirrakkomanda li terapija antivirali fil-pront għandha tiġi istitwita fil-pazjenti kollha b'herpes zoster immuni-mraġżna fi żmien ġimgħa mill-bidu tar-raxx jew kwalunkwe żmien qabel ma ssir qoxra shiħa fuq il-leżjonijiet. Valaciclovir orali 1000 mg TID għal 7-10 ijiem huwa għażla ta' trattament irrakkomandat għal herpes zoster dermatomali lokalizzata akuta f'pazjenti infettati bl-HIV. Jekk il-leżjonijiet tal-ġilda jkunu estensivi jew jekk ikun hemm suspett ta' involviment vixxerali, għandu jinbeda aciclovir IV u jitkompla sakemm titjib kliniku ikun evidenti [Balfour, 1983]. Bidla minn aciclovir IV għal terapija antivirali orali (sabiex jitlesta kors ta' trattament ta' 10-14-il jum) huwa raġjonevoli meta l-formazzjoni ta' leżjonijiet tal-ġilda godda tkun waqfet u s-sinjali u sintomi ta' infezzjoni VZV vixxerali jkun qegħdin jitjiebu [CDC, 2009].

Is-CHMP approva l-kliem u kkunsidra bħala aċċettabbli l-pożoloġija 1000 mg tliet darbiet kuljum.

Sezzjoni 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Xi Stati Membri għandhom kontraindikazzjoni addizzjonali għat-tqala u t-treddiġh. Xi Stati Membri għandhom kontraindikazzjoni addizzjonali għal virus reżistenti għall aciclovir.

L-MAH żamm dikjarazzjoni ta' twissija xierqa fis-Sezzjoni 4.6 Tqala u treddiġh fl-SPC armonizzati tal-UE. L-MAH haseb li l-użu ta' valaciclovir fit-tqala m'għandux jiġi kontraindikati.

Is-CHMP approva l-proposta mill-MAH filwaqt li kkunsidraha bħala konformi mal-linji gwida applikabbli bħalissa u tirrifletti b'mod preċiż id-dejta disponibbli.

Is-CHMP approva l-proposta tal-MAH li ma tiġix inkluzi l-inserzjoni ta' reżistenza virali fis-Sezzjoni 4.3. Ir-reżistenza virali hija differenti minn kundizzjoni fejn il-medicina m'għandhiex tinghata għal raġunijiet ta' sigurtà u għandha ssir distinzjoni bejn riskji ta' sikurezza kontra l-effikaċja mnaqqsa. Is-CHMP approva wkoll kontraindikazzjonijiet rigward sensitività eċċessiva għal ACV, VACV jew formulazzjonijiet ta' VACV.

Sezzjoni 4.6 Tqala

Il-livell ta' informazzjoni huwa differenti bejn l-Istati Membri. Tip simili ta' dejta hija pprezentata iżda l-livell ta' dettall fattwali jvarja b'mod sinifikanti. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-użu wkoll juru differenzi.

Il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji tal-użu ta' valaciclovir f'indikazzjonijiet speċifiċi u f'nisa tqal jew li qegħdin iredgħu individwali speċifiċi taqa' taħt il-kompetenza tat-tabib kuranti.

Is-CHMP approva l-proposta MAH biex jiġi ddikjarat, taħt din is-sezzjoni, li valaciclovir għandu biss jintuza fit-tqala jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament huma akbar mir-riskji potenzjali.

Kif mitlub, l-MAH wettaq revizjoni tat-informazzjoni disponibbli mill-ġheluq tar-Registru tat-Tqala. Barra minn hekk, l-MAH ivvaluta r-rapporti ta' tqala u l-eżiti tat-tqala disponibbli fid-Database tas-Sigurtà Klinika Dinjija tal-MAH. Il-firxa ta' espożizzjoni f'din il-popolazzjoni hija diffiċli li tiġi kkwantifikata. L-analizi tad-dokumentazzjoni ppubblikata ma wriet l-ebda thassib sinifikanti ġdid dwar is-sigurtà għat-trabi jew l-ommijiet. Proporzjon sinifikanti tal-anomaliji kongenitali deskritti fl-artikoli kienu konsistenti mal-effetti avversi tal-fetu magħrufa ta' infezzjoni intra-uterina b'CMV.

Is-CHMP sab il-proposta l-ġdida aċċettabbli. Madankollu, ġew rakkomandati bidliet żgħar fit-test bħal pereżempju l-ammont ta' esperjenza akkumulata bi valaciclovir u aciclovir waqt it-tqala ġie kwantifikat (indikati bħala limitat jew moderat, rispettivament), in-numri storiċi korrispondenti mir-rapport tal-istudju finali tar-Registru tat-Tqala ddaħħlu biex juru d-dejta disponibbli.

Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Is-CHMP talab lill-MAH biex jiġġustifika l-frekwenzi kollha proposti u biex jissottometti, b'dejta ta' appoġġ adegwata, Sezzjoni 4.8 riveduta b'mod konformi mal-linji gwida tal-SPC.

L-MAH intalab biex jikkunsidra l-avvenimenti avversi irrispettivament mis-sinifikat statistiku

Is-Sezzjoni 4.8 ġiet irrieduta mill-MAH kif xieraq. Għall-AA identifikati mir-rappurtar spontanju, il-frekwenza se tissejjah bħala "mhux magħrufa" kif mitlub. Għall-AA identifikati minn provi kliniċi, kategorija ta' frekwenza ġiet assenjata fuq il-bażi tal-frekwenza globali osservata fi provi kliniċi. L-MAH, kif mitlub, inkluda dikjarazzjoni introduttoria fis-Sezzjoni 4.8 biex jiġi ċċarat id-daqs /l-espożizzjoni tal-kampjun minn provi kliniċi. Id-daqs tal-kampjun tad-database tal-provi kliniċi huwa

bbażat fuq dejta miġbura minn studji pivotali bi valaciclovir għal 4 indikazzjonijiet differenti. Dawn l-istudji ġew magħzula bhala l-iktar rappreżentattivi tal-profil tas-sigurtà tal-prodott għall-popolazzjoni ġenerali esposta għal valaciclovir u jkopru madwar 5855 suġġett. Il-5855 suġġett huma magħmula kif ġej: trattament ta' herpes zoster (n=967); trattament ta' ġenitali herpes (n=1160 doża għolja u n=1203 doża baxxa); soppressjoni ta' herpes ġenitali (n=1009 doża għolja u n=269 doża baxxa); trattament ta' hżiża (n=609 doża għolja u n=638 doża baxxa).

L-MAH, kif mitlub, ikkalkola mill-ġdid il-kategoriji ta' frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (RA) għal dawk ir-reazzjonijiet identifikati mid-dejta ta' wara it-tqegħid fis-suq biex jikkunsidra l-linji gwida riveduti tal-SPC.

L-MAH ċċara li d-database tal-provi kliniċi, magħmul minn gabra ta' dejta minn provi kliniċi għal erba' indikazzjonijiet, kif deskritt hawn fuq, intuża biex jiġu kkalkolati mill-ġdid l-frekwenzi ta' RA identifikati fis-sitwazzjoni ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-għażla tal-istudji inkluzi f'din id-database tal-provi kliniċi tirrifletti l-profil tas-sigurtà tal-prodott għall-popolazzjoni ġenerali esposta għal valaciclovir.

L-MAH ppreżenta, f'tabella tat-tweġibiet tad-dokument, il-frekwenzi ta' RA kkalkolati mill-ġdid għal dawk ir-RA identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u l-analizi ta' appoġġ.

F'sitwazzjonijiet fejn kien hemm inċidenza differenti fl-istudji, ittiehed l-aktar approċċ konservattiv jiġifieri il-kategorija tal-frekwenza kienet ibbażata fuq l-ogħla inċidenza.

Is-CHMP talab lill-MAH biex jagħti stima tal-frekwenza tar-reżistenza fl-immunokompetenti u l-immunokompromessi fil-provi kliniċi kollha biex jitpoġġew f'perspettiva ma' dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-prevalenza ta' HSV rezistenti għal aciclovir baqgħet baxxa u stabbli minkejja l-użu kliniku dejjem jiżdied ta' aġenti antivirali diretti lejn viruses tal-herpes għal kwazi tliet deċennji. Tahlita unika ta' fatturi relatati mal-virus, l-ospitanti u l-medicina tispjega għaliex ir-reżistenza ma hargitx fil-popolazzjoni ġenerali u wkoll għaliex mhuwiex probabbli li l-użu ta' valaciclovir iżid il-prevalenza ta' HSV rezistenti għal aciclovir.

Ir-reżistenza ta' HSV għal aciclovir, l-metabolit attiv ta' valaciclovir, kif determinata mill-prova tat-tnaqqis tal-plakka giet iddeterminata li hija inqas minn 1% f'suġġetti immunokompetenti u madwar 5-6% f'suġġetti immunokompromessi. Din id-dejta tagħti fiduċja li l-potenzjal għall-iżvilupp ta' reżistenza ma naqqasx il-profil stabbilit tal-benefiċċji/riskji ta' valaciclovir.

L-inċidenza tar-reżistenza għal aciclovir hija stabbli, ma nbidlitx fil-kwazi tliet deċennji li matulhom aciclovir kien disponibbli, u mhijiex differenti bejn pazjenti trattati u suġġetti mhux trattati.

Is-CHMP ikkonkluda li l-MAH ipprovda rendikont komprensiv għall-frekwenza tar-reżistenza f'individwi immunokompetenti u immunokompromessi fil-provi kliniċi.

Il-konkluzjoni tiġbor fil-qosor li l-prevalenza ta' HSV rezistenti għal aciclovir ma nbidlitx b'mod sinifikanti matul l-aħħar tliet deċennji. Ir-reżistenza tal-HSV fl-immunokompetenti hija baxxa; inqas minn 1% u fis-suġġetti immunosoppressivi ~5-6% li b'mod simili hija meqjusa baxxa. Dawn l-osservazzjonijiet jappoġġaw is-sigurtà tat-trattament ta' HSV fiż-żewġ gruppi għalkemm il-possibbiltà ta' reżistenza dejjem tiżdied għandha tiġi osservata kontinwament.

Sezzjoni 5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Is-CHMP qabel li tiddaħhal taħt din is-sezzjoni referenza għal valaciclovir biex jitnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' herpes ġenitali fl-adulti immunokompetenti meta jittiehed bhala terapija soppressiva u flimkien ma' prattiċi sesswali iktar sikuri.

Is-suċċess tal-kimoterapija jew trapjant huwa spiss kompromess mill-infezzjonijiet matul il-perjodu ta' immunosoppressjoni wara t-trattament jew kirurgija riattivazzjoni ta' viruses moħbija hija partikolarment komuni (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

Is-CHMP innota li, l-istudji li jappoġġaw l-użu sikur u b'mod effikaċi ta' valaciclovir twettqu fil-pazjenti tal-HIV biss, u l-aktar f'pazjenti mingħajr tnaqqis ta' CD4 sever. Madankollu, valaciclovir wera effikaċja fit-trattament ta' herpes labialis (hżiża), mukożites minhabba kimoterapija jew radjoterapija, riattivazzjoni tal-HSV minn risurġenza tal-wiċċ, u herpes gladiatorum.

Sezzjonijiet oħrajn tal-SPC

Is-CHMP talab lill-MAH biex jevalwa s-sezzjonijiet l-oħrajn kollha tal-SPCs tal-UE nazzjonalment approvat u jissuġġerixxi bidliet xierqa fit-test fejn jeżistu divergenzi.

Il-MAH għamel proposta għall-armonizzazzjoni tal-SPCs ta' valaciclovir filwaqt li jiġu kkunsidrati l-preżentazzjonijiet farmaċewtiċi kollha u d-dożaġġi kollha attwalment approvati f' mill-inqas SM Ewropew wiehed. Dokumentazzjoni speċifika giet sottomessa li tikkunsidra d-dejta aġġornata. Is-CHMP sab it-twegibiet u l-gustifikazzjoni pprezentata mill-MAH sodisfaċenti. Kif mitlub mill-MAH, il-Modulu tal-Kwalità għe armonizzat ukoll.

RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL- PRODOTT, IT-TIKKETTJAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, it-tikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif.

- is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, it-tikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġew evalwati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, it-tikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Valtrex u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT,
TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) pilloli ta' 250 mg miksijin b'rita
Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) pilloli ta' 500 mg miksijin b'rita
Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) pilloli ta' 1000 mg miksijin b'rita

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 250 mg valaciclovir
Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 500 mg valaciclovir
Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 1000 mg valaciclovir

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola ta' 250 mg

Pillola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, tawwalija b'qalba minn bajda sa bajda tagħti fl-isfar, immarkata "GX CE7" b'linka blu fuq naha waħda.

Pillola ta' 500 mg

Pillola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, tawwalija b'qalba minn bajda sa bajda tagħti fl-isfar, imnaqqxa b'"GX CF1" fuq naha waħda.

Pillola ta' 1000 mg

Pillola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, tawwalija b'qalba minn bajda sa bajda tagħti fl-isfar, b'parti minn sinjal imnaqqax fin-nofs fuq iż-żewġ naħat tal-pillola u mmarkata b'"GX CF2" b'linka blu fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjonijiet bil-virus tal-varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valtrex huwa indikat għall-kura tal-herpes zoster (hruq ta' Sant'Antnin) u zoster oftalmika f'adulti immunokompetenti (ara sezzjoni 4.4).

Valtrex huwa indikat għall-kura tal-herpes zoster f'pazjenti adulti b'immunosoppressjoni ħafifa jew moderata (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes simplex (HSV)

Valtrex huwa indikat

- għall-kura u s-soppressjoni ta' infezzjonijiet b'HSV fil-gilda u fil-membrani mukużi li jinkludu

- kura għall-ewwel episodju ta' erpete ġenitali f'adulti u adolexxenti immunokompetenti u f'adulti immunokompromessi

- kura ta' rikorrenzi tal-erpete ġenitali f'adulti u adolexxenti immunokompetenti u f'adulti immunokompromessi

- soppressjoni tal-erpete ġenitali rikorrenti f'adulti u adolexxenti immunokompetenti u f'adulti immunokompromessi

- Kura u soppressjoni ta' infezzjonijiet rikorrenti fl-ġhajnejn b'HSV (ara sezzjoni 4.4)

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti infettati b'HSV li kienu immunokompromessi minhabba kawżi oħra hlief b'infezzjoni tal-HIV (ara sezzjoni 5.1).

Infezzjonijiet b'cytomegalovirus (CMV):

Valtrex huwa indikat għall-profilassi ta' infezzjoni u mard b'CMV wara trapjant ta' organi solidi f'adulti u adolexxenti (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Infezzjonijiet bil-virus tal-varicella zoster (VZV) – herpes zoster u zoster oftalmiku

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibdeu il-kura kemm jista' jkun malajr wara li ssir id-dijanjożi ta' herpes zoster. M'hemm dejta dwar kura li nbdiat aktar minn 72 siegħa wara li fiġġ ir-raxx taż-zoster.

Adulti Immunokompetenti

Id-doża f'pazjenti immunokompetenti hija ta' 1000 mg tliet darbiet kuljum għal sebat ijiem (doża totali ta' 3000 mg kuljum). Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliwi hawn taħt).

Adulti Immunokompromessi

Id-doża f'pazjenti immunokompromessi hija ta' 1000 mg tliet darbiet kuljum għal mill-anqas sebat ijiem (doża totali ta' 3000 mg kuljum) u għal jumejn wara li l-ġrieħi jiffurmaw qoxra. Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliwi hawn taħt).

F'pazjenti immunokompromessi, kura antiretrovirali hija ssuġġerita għal pazjenti li ġew għall-kura fi żmien ġimgħa minn meta ffurmaw l-inafet jew fi kwalunkwe żmien qabel ma trabbiet il-qoxra kompletament fuq il-ġrieħi.

Kura ta' infezzjonijiet bil-virus tal-herpes simplex (HSV) f'adulti u adolexxenti (≥12-il sena)

Adulti u Adolexxenti Immunokompetenti (≥12-il sena)

Id-doża hija 500 mg ta' Valtrex li għandha tittiehed darbejn kuljum (doża totali ta' 1000 mg kuljum). Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliwi hawn taħt).

Għal episodji rikorrenti, il-kura għandha tkun minn tlieta sa hamest ijiem. Għall-episodji tal-bidu, li jistgħu jkunu aktar qawwija, jista' jkun hemm bżonn li l-kura tiżdied għal għaxart ijiem. L-ġhoti tad-dozi għandu jibda kmieni kemm jista' jkun. Għal episodji rikorrenti ta' herpes simplex, dan idealment għandu jkun waqt il-perjodu ta' prodromu jew minnufih mad-dehra tal-ewwel sinjali jew sintomi. Valtrex jista' jilqa' kontra l-iżvilupp ta' ġrieħi meta jittiehed mal-ewwel sinjali u sintomi ta' rikorrenza ta' HSV.

Herpes labialis

Għal herpes labialis (ponot qrib ix-xofftejn meta wiehed ikollu riħ), 2000 mg ta' valaciclovir darbtejn kuljum għal jum wiehed hija kura effettiva fl-adulti u fl-adolexxenti. It-tieni doża għandha tittiehed madwar 12-il siegħa (mhux aktar kmieni minn 6 sigħat) wara l-ewwel doża. Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliwi hawn taħt). Meta wiehed ikun

qed juża dan il-mod ta' għoti tad-doża, il-kura m'għandiex iddum aktar minn jum wiehed, minhabba li ntwera li dan ma jagħtix benefiċċju kliniku addizzjonali. It-terapija għandha tinbeda mal-ewwel sintomu ta' ponot qrib ix-xofftejn (eż. tingiż, ħakk jew hruq).

Adulti Immunokompromessi

Għall-kura ta' HSV f'adulti immunokompromessi, id-dożaġġ huwa ta' 1000 mg darbtejn kuljum għal mill-anqas 5 ijiem, wara li ssir stima tal-qawwa tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent u l-istat immunologiku tal-pazjent. Għal episodji tal-bidu, li jistgħu ikunu aktar severi, jista' jkun hemm il-bżonn li il-kura tkun estiża għal għaxart ijiem. Id-dożaġġ għandu jinbeda kmieni kemm jista' jkun. Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliewi hawn taħt). Għall-akbar benefiċċju kliniku, il-kura għandha tinbeda fi żmien 48 siegħa. Monitoraġġ strett tal-proċess tal-iżvilupp tal-grieħi huwa irrikmandat.

Soppressjoni tar-rikorrenzi tal-infezzjonijiet bil-virus tal-herpes simplex (HSV) f'adulti u adoloxxenti (≥12-il sena)

Adulti u Adoloxxenti Immunokompetenti (≥12-il sena)

Id-doża hija 500 mg ta' Valtrex li għandha tittiehed darba kuljum. Xi pazjenti b'rikorrenzi frekwenti hafna (≥ 10/sena jekk ma tittihidix kura) jistgħu jiksbu benefiċċju addizzjonali mid-doża ta' 500 mg kuljum meta din tittiehed bhala doża maqsuma (250 mg darbtejn kuljum). Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliewi hawn taħt). Il-kura għandha tiġi evalwata mill-ġdid wara li jgħaddu minn 6 xhur sa 12-il xahar ta' terapija.

Adulti Immunokompromessi

Id-doża hija 500 mg ta' Valtrex darbtejn kuljum. Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliewi hawn taħt). Il-kura għandha tiġi evalwata mill-ġdid wara li jgħaddu minn 6 xhur sa 12-il xahar ta' terapija.

Profilassi għal infezzjoni u mard b'cytomegalovirus (CMV) f'adulti u adoloxxenti (≥12-il sena)

Id-dożaġġ ta' Valtrex huwa ta' 2000 mg erba' darbiet kuljum, li għandu jinbeda kemm jista' jkun malajr wara t-trapjant. Din id-doża għandha titnaqqas skont it-tneħħija tal-krejinina (ara Indeboliment tal-kliewi hawn taħt).

It-tul ta' żmien ta' kura s-soltu jkun ta' 90 jum, iżda dan jista' jkollu bżonn ikun itwal f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' infezzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Tfal

L-effikaċja ta' Valtrex fi tfal taħt it-12-il sena ma gietx evalwata.

Anzjani

Il-possibbiltà ta' indeboliment tal-kliewi fl-anzjani għandha tiġi kkunsidrata u d-doża għandha tiġi aġġustata skont dan (ara Indeboliment tal-kliewi hawn taħt). Idratazzjoni xierqa għandha tissokta.

Indeboliment tal-kliewi

Hija rrikmandata l-kawtela meta wiehed jagħti Valtrex lil pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita. Idratazzjoni xierqa għandha tissokta. Id-doża ta' Valtrex għandha titnaqqas f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita kif muri f'Tabella 1 hawn taħt.

F'pazjenti li qegħdin fuq emodijalisi intermittenti, id-doża ta' Valtrex għandha tingħata wara li tkun saret l-emodijalisi. It-tneħħija tal-krejinina għandha tiġi mmonitorjata b'mod frekwenti, speċjalment waqt perjodi fejn il-funzjoni tal-kliewi tkun qed tinbidel b'mod mgħaġġel eż. immedjatament wara li jkun hemm trapjant ta' kilwa jew trapjant ta' tessut tal-kliewi. Id-dożaġġ ta' Valtrex għandu jiġi aġġustat skont dan.

Indeboliment tal-fwied

Studji b' doża ta' 1000 mg ta' valaciclovir f' pazjenti adulti juru li mhuwiex mehtieg tiddil fid-doża ta' pazjenti b' ċirrozi minn hafifa sa moderata (meta tinzamm il-funzjoni sintetika tal-fwied). Dejta farmakokinetika f' pazjenti adulti b' ċirrozi avanzata (funzjoni sintetika tal-fwied tkun indebolita u jkun hemm evidenza ta' moghdija alternattiva sistemika flok dik portali) ma tindikax il-bżonn ghal aġġustament fid-doża; madankollu, l-esperjenza klinika hija limitata. Ghal doži oghla (4000 mg jew aktar kuljum), ara sezzjoni 4.4.

Tabella 1: AĠĠUSTAMENT FID-DOŽA GHAL INDEBOLIMENT TAL-KLIEWI

Indikazzjoni Terapewtika	Tnehhija tal-Krejinina (mL/min)	Dożaġġ ta' Valaciclovir^a
Infezzjonijiet bil-Virus tal-Varicella-Zoster (VZV)		
<i>Kura ta' herpes zoster (hruq ta' Sant'Antnin)</i> f' adulti immunokompetenti u immunokompromessi	≥ 50 30 sa 49 10 sa 29 10	1000 mg tliet darbjet kuljum 1000 mg darbtejn kuljum 1000 mg darba kuljum 500 mg darba kuljum
Infezzjonijiet bil-Virus tal-Herpes Simplex (HSV)		
<i>Kura ta' infezzjonijiet b' HSV</i>		
- adulti u adoloxxenti immunokompetenti	≥ 30 < 30	500 mg darbtejn kuljum 500 mg darba kuljum
- adulti immunokompromessi	≥ 30 < 30	1000 mg darbtejn kuljum 1000 mg darba kuljum
<i>Kura ta' herpes labialis (ponot qrib ix-xofftejn wara rih) f' adulti u adoloxxenti immunokompetenti (skeda alternattiva ta' jum wiehed)</i>	≥ 50 30 sa 49 10 sa 29 < 10	2000mg darbtejn f' jum wiehed 1000 mg darbtejn f' jum wiehed 500 mg darbtejn f' jum wiehed 500 mg doża wahda
<i>Soppressjoni ta' infezzjonijiet b' HSV</i>		
- adulti u adoloxxenti immunokompetenti	≥ 30 < 30	500 mg darba kuljum ^b 250 mg darba kuljum
- adulti immunokompromessi	≥ 30 < 30	500 mg darbtejn kuljum 500 mg darba kuljum
Infezzjonijiet b' Cytomegalovirus (CMV)		
<i>Profilassi kontra CMV f' reċipjenti ta' trapjanti ta' organi solidi f' adulti u adoloxxenti</i>	≥ 75 50 sa < 75 25 sa < 50 10 sa < 25 < 10 jew fuq id-dijalisi	2000 mg erba' darbjet kuljum 1500 mg erba' darbjet kuljum 1500 mg tliet darbjet kuljum 1500 mg darbtejn kuljum 1500 mg darba kuljum

^a Ghal pazjenti fuq emodijalisi intermittenti, id-doża ghandha tinghata wara d-dijalisi fil-jiem tad-dijalisi.

^b Ghal soppressjoni ta' HSV f' individwi immunokompetenti bi storja ta' ≥ 10 rikorrenzi/sena, riżultati ahjar jistgħu jinkisbu b' 250 mg darbtejn kuljum

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva ghal valaciclovir jew aciclovir jew ghal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Stat ta' idratazzjoni

Għandu jkun hemm attenzjoni biex jiġi żgurat xorb ta' likwidi f'ammonti xierqa f'dawk il-pazjenti li għandhom riskju ta' deidratazzjoni, b'mod partikolari l-anzjani.

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u f'pazjenti anzjani

Aciclovir huwa eliminat permezz ta' tnehhija mill-kliewi, għalhekk id-doża ta' valaciclovir għandha titnaqqas f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti anzjani x'aktarx ikollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat il-bżonn ta' tnaqqis fid-doża f'dan il-grupp ta' pazjenti. Kemm il-pazjenti anzjani kif ukoll il-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi qeghdin f'riskju akbar li jiżviluppaw effetti sekondarji newroloġiċi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal evidenza ta' dawn l-effetti. Fil-każijiet irrapportati, dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu riversibbli malli twaqqfet il-kura (ara sezzjoni 4.8).

L-użu ta' dozi oġhla ta' valaciclovir f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u bi trapjant tal-fwied

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-użu ta' dozi oġhla ta' valaciclovir (4000 mg jew aktar kuljum) f'pazjenti b'mard tal-fwied. Studji speċifiċi ta' valaciclovir ma sarux meta kien hemm trapjanti tal-fwied u għalhekk għandha tintuża l-kawtela meta wiehed jagħti dozi kuljum akbar minn 4000 mg lil dawn il-pazjenti.

Użu għall-kura ta' zoster

Ir-rispons kliniku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, b'mod partikolari f'pazjenti immunokompromessi. Terapija antivirali minn ġol-vini għandha tiġi kkunsidrata meta r-rispons għal terapija orali jitqies bħala insuffiċjenti.

Pazjenti b'herpes zoster ikkumplikata, i.e. dawk b'involvement tal-vixxri, zoster mifruż, newropatiji motorji, enċefalite u kumplikazzjonijiet ċerebrovaskulari għandhom jiġu kkurati b'terapija antivirali minn ġol-vini.

Barra dan, pazjenti immunokompromessi b'zoster oftalmiku jew dawk li għandhom riskju kbir li l-infezzjoni tinfirex u jiġu involuti l-organi tal-vixxri għandhom jiġu kkurati b'terapija antivirali minn ġol-vini.

Tixrid tal-erpete ġenitali

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jkollhom x'jaqsmu mas-sieheb jew sieħba tagħhom meta jkun hemm is-sintomi anke jekk tkun inbdiet kura b'medicina antivirali. Waqt kura ta' soppressjoni b'sustanzi antivirali, il-frekwenza ta' tixrid tal-virus tonqos b'mod sinifikanti. Madankollu, ir-riskju tat-trasmissjoni xorta jibqa' possibbli. Għalhekk, flimkien ma' kura b'valaciclovir, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jipprattikaw sess aktar protett.

Użu f'infezzjonijiet okulari b'HSV

Rispons kliniku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'dawn il-pazjenti. Għandha tiġi kkunsidrata terapija antivirali minn ġol-vini meta r-rispons għal terapija orali x'aktarx li ma jkunx biżżejjed.

Użu f'infezzjoni b'CMV

Dejta dwar l-effikaċja ta' valaciclovir minn pazjenti li rċievew trapjanti (~200) u li kellhom riskju kbir ta' mard b'CMV (eż. donatur pożittiv għal CMV/reċipjent negattiv għal CMV jew użu ta' terapija ta' induzzjoni bi globulina anti-thymocyte) tindika li valaciclovir għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti meta thassib dwar sigurtà ma jippermettix l-użu ta' valganciclovir jew ganciclovir.

Doża għolja ta' valaciclovir bħal dik mehtieġa għall-profilassi kontra CMV tista' twassal għal każijiet avversi aktar frekwenti, li jinkludu anormalitajiet fis-CNS, minn dawk osservati b'dozi aktar baxxi mogħtija għal indikaazzjonijiet oħra (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, u d-dozi għandhom jiġu aġġustati skont dan (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

It-taħlita ta' valaciclovir flimkien ma' prodotti mediċinali nefrotossici għandha ssir b'kawtela, speċjalment f'individwi b'funzjoni tal-kliwi indebolita, u teħtiegħ monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliwi. Dan japplika għal għoti konkomitanti ma' aminoglycosides, sustanzi organoplatinum, sustanzi ta' kuntrast li fihom l-iodine, methotrexate, pentamidine, foscarnet, ciclosporin, u tacrolimus.

Aciclovir l-bicċa l-kbira jitneħħa mhux mibdul fl-awrina permezz ta' sekrezzjoni attiva mit-tubuli tal-kliwi. Wara li jingħata 1000 mg valaciclovir, cimetidine u probenecid inaqqsu t-tneħħija ta' aciclovir mill-kliwi u jżidu l-AUC ta' aciclovir b'madwar 25% u 45%, rispettivament, permezz ta' inibizzjoni ta' sekrezzjoni attiva ta' aciclovir mill-kilwa. Cimetidine u probenecid li ttiehdu flimkien ma' valaciclovir żiedu l-AUC ta' aciclovir b'madwar 65%. Prodotti mediċinali oħra (inkluż eż. tenofovir) li ingħataw fl-istess hin u jikkompetu ma' sekrezzjoni attiva tat-tubuli jew jimpeduħa jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' aciclovir permezz ta' dan il-mekkanizmu. B'mod jixbah lil dan, għoti ta' valaciclovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plasma tas-sustanza mogħtija flimkien miegħu.

F'pazjenti li qed jirċievu esponiment oġħla għal aciclovir minn valaciclovir (eż., b'dozi għal kura ta' zoster jew profilassi ta' CMV), hija meħtiegħa l-kawtela waqt l-għoti tiegħu flimkien ma' mediċini li jimpedixxu s-sekrezzjoni attiva mit-tubuli tal-kilwa.

Intwerew żidiet fl-AUCs ta' aciclovir u tal-metabolit inattiv ta' mycophenolate mofetil, sustanza immunosoppressiva li tintuża f'pazjenti bi trapjanti, fil-plażma meta dawn il-mediċini ngħataw flimkien. Ma huma osservati l-ebda tibdiliet fl-oġħla konċentrazzjonijiet jew fl-AUCs bl-għoti ta' valaciclovir flimkien ma' mycophenolate mofetil lil voluntiera b'saħħithom. Hemm esperjenza klinika limitata bl-użu ta' din it-taħlita.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont limitat ta' dejta dwar l-użu ta' valaciclovir u ammont moderat ta' dejta dwar l-użu ta' aciclovir fit-tqala huwa disponibbli minn reġistri tat-tqala (li ddokumentaw ir-riżultati ta' tqaliet f'nisa esposti għal valaciclovir jew għal aciclovir (il-metabolit attiv ta' valaciclovir) mill-halq jew minn ġol-vini; 111 u 1246 riżultat (29 u 756 minnhom esposti fl-ewwel trimestru tat-tqala rispettivament) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma jindikaw l-ebda tossiċità ta' malformazzjoni jew tossiċità għal fetu jew għat-tarbija tat-twelid. Studji fl-animali ma jurux tossiċità riproduttiva għal valaciclovir (ara sezzjoni 5.3). Valaciclovir għandu jintuża biss fit-tqala jekk il-benefiċċji possibbli mill-kura jkun akbar mir-riskji li jista' jkun hemm.

Treddigh

Aciclovir, il-metabolit prinċipali ta' valaciclovir, jitneħħa ġol-halib tas-sider. Madankollu, bid-dozi terapewtiċi ta' valaciclovir, ma huma mistennija l-ebda effetti fuq it-trabi/trabi tat-twelid minhabba li d-doża li tieħu t-tarbija hija anqas minn 2% tad-doża terapewtika ta' aciclovir minn ġol-vini għall-kura ta' herpes wara t-twelid (ara sezzjoni 5.2). Valaciclovir għandu jintuża b'kawtela waqt it-treddigh u għandu jintuża biss meta jkun indikat b'mod kliniku.

Fertilità

Valaciclovir m'affetwax il-fertilità fil-firien li ngħataw dozi mir-rotta orali. B'dozi għoljin ta' aciclovir mill-vini kienu nnutati atofija tat-testikoli u falliment tal-ispermatogenezi fil-firien u fil-klieb. Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità fil-bnedmin b'valaciclovir, iżda ma kienu rrapportati l-ebda tibdiliet fl-għadd, fil-motilità jew fil-morfologija tal-isperma, f'20 pazjent wara 6 xhur ta' kura kuljum b'minn 400 sa 1000 mg ta' aciclovir.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Wiehed għandu jzomm quddiem għajnejh l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' Valtrex meta jikkunisdra jekk il-pazjent huwiex kapaċi jsuq jew iħaddem magni. Minbarra dan, l-effett ta' hsara fuq attivitajiet bħal dawn ma jistax jiġi mbassar mill-farmakoloġija tas-sustanza attiva.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi (ARs) rrappurtati b'mod komuni tal-anqas f'indikazzjoni waħda minn pazjenti kkurati b'Valtrex fi provi kliniċi kienu uġiġh ta' ras u dardir. ARs aktar serji bħal purpura trombotika tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku, insuffiċjenza akuta tal-kliewi u disturbi newroloġiċi huma diskussi f'aktar dettall f'sezzjonijiet oħra tat-tikketta.

Effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza.

Il-kategoriji ta' frekwenzi li ġejjin huma wżati għall-klassifikazzjoni tal-effetti avversi:

Komuni ħafna	≥ 1/10,
Komuni	≥1/100 sa < 1/10,
Mhux komuni	≥ 1/1,000 sa < 1/100,
Rari	≥ 1/10,000 sa < 1/1000,
Rari ħafna	< 1/10,000

Dejta minn provi kliniċi intużat biex jiġu assenjati kategoriji ta' frekwenza għal ARs jekk, fil-provi kliniċi, kien hemm evidenza ta' assoċjazzjoni ma' valaciclovir.

Għal ARs identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, iżda li ma kinux osservati fil-provi kliniċi, l-aktar valur konservattiv ta' stima ta' punt ("regola ta' tlieta") intuża biex tinghata l-kategorija ta' frekwenza ta' AR. Għal ARs iddefiniti bħala daww assoċjati ma' valaciclovir minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq u li kienu osservati fi provi kliniċi, inċidenza tal-istudju kienet użata biex tiġi assenjata l-kategorija tal-frekwenza ta' AR. Id-database ta' sigurtà minn provi kliniċi hija bbażata fuq 5855 individwu esposti għal valaciclovir fi provi kliniċi għal indikazzjonijiet multipli (kura ta' herpes zoster, kura/soppressjoni ta' erpete ġenitali u kura ta' ponot qrib ix-xofftejn wara riħ)

Dejta minn Provi Kliniċi

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Uġiġh ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Tqalligh

Dejta minn wara t-Tqeghid fis-Suq

Disurbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: Lewkopenija, tromboċitopenija

Lewkopenija hija l-biċċa l-kbira rrappurtata f'pazjenti immunokompromessi.

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Anafilassi

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament.

Mhux komuni: Konfużjoni, alluċinazzjonijiet, koxjenza mnaqqa, tregħid, aġitazzjoni,

Rari: Atassja, disturb fit-taħdit, aċċessjonijiet, enċefalopatija, koma, sintomi psikotiċi.

Disturbi newroloġiċi, xi kultant qawwija, jistgħu jkunu marbuta ma' enċefalopatija u jinkludu konfużjoni, aġitazzjoni, aċċessjonijiet, alluċinazzjonijiet, koma. Dawn il-kazijiet ġeneralment huma riversibbli u s-soltu jidhru f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew b'fatturi oħra li jippreddisponu għal dan (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti bi trapjanti ta' organi li kienu qed jirċievu doži għoljin (8000 mg kuljum) ta' Valtrex għall-profilassi ta' CMV, reazzjonijiet newroloġiċi sehhew b'mod aktar frekwenti meta mqabbla ma' doži aktar baxxi użati għal indikazzjonijiet oħra.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux Qtuġh ta' nifs
komuni:

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Rimettar, dijarea
Mhux Skonfort fl-addome
Komuni:

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux Żidiet riversibbli f'testijiet tal-funzjoni tal-fwied (eż. bilirubin, enzimi tal-fwied).
komuni:

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Raxx li jinkludi fotosensittività, ħakk
Mhux Urtikarja
komuni:
Rari: Anġjoedima

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux Uġiġh tal-kliewi
komuni:
Rari Indeboliment tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi (speċjalment f'pazjenti anzjani jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li qed jirċievu doži oġhla minn dawġ irrakkomandati).

Uġiġh tal-kliewi jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza tal-kliewi.

Ġiet ukoll irrappurtata preċipitazzjoni ta' kristalli ta' aciclovir fit-tubuli tal-kilwa. Tehid xieraq ta' likwidi għandu jiġi żgurat waqt il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Kien hemm rapporti ta' insuffiċjenza tal-kliewi, anemija emolitika mikroanġjopatika u tromboċitopenija (xi kultant flimkien) f'pazjenti adulti immunokompromessi b'mod sever, l-aktar dawġ bil-marda tal-HIV avvanzata, li jirċievu doži għoljin (8000 mg kuljum) ta' valaciclovir għal perjodi twal fi provi kliniċi. Dawn is-sejbiet kienu osservati wkoll f'pazjenti li ma kinux ikkurati b'valaciclovir u li diġà għandhom l-istess kundizzjonijiet jew l-istess kundizzjonijiet konkorrenti

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u Sintomi

Insuffiċjenza akuta tal-kliewi u sintomi newroloġiċi, li jinkludu konfużjoni, alluċinazzjonijiet, aġitazzjoni, koxxjenza mnaqqsa u koma, kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu doži eċċessivi ta' valaciclovir. Jista' jkun hemm ukoll dardir u rimettar. Teħtieġ il-kawtela biex ma jkunx hemm għoti ta' doži eċċessivi bi żball. Ħafna mill-kazijiet irrappurtati kienu jinvolvu pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew anzjani li kienu qed jirċievu doži eċċessivi ripetuti, minhabba li ma kienux hemm tnaqqis xieraq tad-doża.

Kura

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. L-omodijalisi izzid b'mod sinifikanti t-tnehhija ta' aciclovir mid-demm u, għalhekk, tista', tkun ikkunsidrata bhala għażla ta' immaniġġar f'każ ta' doża eċċessiva bis-sintomi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Nucleosides u nucleotides li ma jinkludux impedituri ta' reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AB11.

Kif jahdem

Valaciclovir, medicċina antivirali, hija l-ester L-valine ta' aciclovir. Aciclovir huwa analogu tan-nucleoside purine (guanine).

Valaciclovir fil-bniedem jiġi mibdul malajr u kwazi kompletament f'aciclovir u valine, x'aktarx permezz tal-enzima msejha valaciclovir hydrolase.

Aciclovir huwa impeditur speċifiku tal-virus tal-herpes b'attività *in vitro* kontra l-virus tal-herpes simplex (HSV) tat-tip 1 u tat-tip 2, l-virus tal-varicella zoster (VZV), is-cytomegalovirus (CMV), il-Virus ta' Epstein-Barr (EBV), u l-virus tal-herpes 6 umana (HHV-6). Aciclovir jimpedixxi s-sintesi tad-DNA tal-virus tal-herpes ladarba jiġi fosforilat għal forma triphosphate attiva.

L-ewwel stadju tal-fosforilazzjoni jehtieg l-attività ta' enzima speċifika għall-virus. Fil-każ tal-HSV, l-VZV u l-EBV din l-enzima hija t-thymidine kinase (TK) virali, li hija preżenti biss f'ċelluli infettati bil-virus. Is-selettività tinzamm f'CMV b'fosforilazzjoni, tal-anqas f'parti, li hija medjata permezz tal-prodott tal-gene phosphotransferase ta' UL97. Din il-htieġa għal attivazzjoni ta' aciclovir permezz ta' enzima speċifika għall-virus tispjega fil-biċċa l-kbira s-selettività tiegħu.

Il-proċess ta' fosforilazzjoni jintemm (bidla minn mono għal triphosphate) permezz ta' kinases taċ-ċelluli. Aciclovir triphosphate jimpedixxi b'mod kompetittiv il-polmerase tad-DNA tal-virus u l-inkorporazzjoni ta' dan l-analogu tan-nucleoside jġieghel il-katina tinqata', jwaqqaf is-sintesi tad-DNA tal-virus u b'hekk jimblokka r-replikazzjoni tal-virus.

Effetti farmakodinamici

Reżistenza għal aciclovir ġeneralment tkun minhabba fenotip nieqes ta' thymidine kinase li jwassal għal virus li huwa zvantaġġat f'persuni li jgħix fihom b'mod naturali. Tnaqqis fis-sensittività għal aciclovir giet imfissra bhala riżultat ta' tibdiliet żgħar jew fit-thymidine kinase jew inkella fid-DNA polymerase tal-virus. Il-hruxija ta' mard ikkawżat minn dawn il-varjanti tixbah lil dik tal-virus tat-tip salvagg.

Monitoraġġ ta' iżolati kliniċi tal-HSV u l-VZV minn pazjenti li kienu qed jirċievu terapija jew profilassi b'aciclovir uriet li virus b'sensittività mnaqqsa għal aciclovir huwa rari ħafna fil-pazjenti immunokompetenti u jinstab b'mod infrekwenti f'individwi immunokompromessi b'mod sever eż. f'pazjenti li rċiew trapjanti ta' organi jew tal-mudullun tal-għadam, pazjenti li qed jirċievu kimoterapija għal mard malinn u persuni infettati bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV).

Studji kliniċi

Infezzjoni bil-Virus tal-Varicella Zoster

Valtrex iħaffef il-fejġan mill-uġiġh: huwa jnaqqas it-tul ta' żmien u l-proporzjon ta' pazjenti li jkollhom uġiġh assoċjat maż-zoster, li jinkludi nevralġija akuta u, f'pazjenti li għandhom aktar minn

50 sena, anke nevralgija posterpetika. Valtrex inaqqas ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet fl-ghajnejn minn zoster oftalmika.

Terapija minn gol-vini ġeneralment hija kkunsidrata standard għal kura ta' zoster f'pazjenti immunokompromessi; madankollu, dejta limitata tindika benefiċċju kliniku ta' valaciclovir fil-kura ta' infezzjoni bil-VZV (herpes zoster) f'ċerti pazjenti immunokompromessi, li jinkludu dawk b'kanċer ta' organu solidu, bl-HIV, b'mard awtoimmuni, b'limfoma, b'lewkimja u bi trapjanti tal-istem cells.

Infezzjoni bil-Virus tal-Herpes Simplex

Valaciclovir għal infezzjonijiet b'HSV fl-ghajnejn għandu jingħata skont il-linji gwida applikabbli għall-kura.

Studji - ta' kura b'valaciclovir u soppresjoni tal-erpete ġenitali saru f'pazjenti infettati bl-HSV u bl-HIV fl-istess hin – b'għadd medjan ta' CD4 ta' > 100 ċellula/mm³. Valaciclovir 500 mg mogħti darbtejn kuljum kien superjuri għal 1000 mg mogħtija darba kuljum għal soppresjoni ta' rikorrenzi bis-sintomi. Valaciclovir 1000 mg mogħti darbtejn kuljum għal kura ta' rikorrenzi kien kumparabbli ma' aciclovir 200 mg mogħti mill-halq ħames darbiet kuljum fir-rigward tat-tul ta' żmien tal-episodju tal-herpes. Valaciclovir ma' giex studjat f'pazjenti b'defiċjenza immuni qawwija.

L-effikaċja ta' valaciclovir għall-kura ta' infezzjonijiet ohra fil-ġilda b'HSV kienet iddokumentata. Valaciclovir wera effikaċja għall-kura ta' herpes labialis (ponot qrib ix-xofftejn wara riħ), ta' mukosite minhabba kimoterapija jew radjuterapija, ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' HSV minn tqaxxir tal-ġilda tal-wiċċ biex tiġi aktar lixxa, u ta' herpes gladiatorum. Fuq bażi ta' esperjenza storika b'aciclovir, valaciclovir jidher li huwa effettiv daqs aciclovir għall-kura ta' eritema multiforme, ekzema herpeticum u diehes erpetiku.

Valaciclovir gie ppruvat li jnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-erpete ġenitali f'adulti immunokompetenti meta jittiehed bħala terapija ta' soppresjoni u kien msiebaħ ma' prattika ta' sess protett. Studju double blind, ikkontrollat bi placebo sar f'1,484 koppja adulta eterosesswali immunokompetenti fejn persuna waħda biss mill-koppja kellha infezzjoni b'HSV-2. Ir-riżultati wrew tnaqqis sinifikanti fir-riskju ta' tixrid: 75 % (ħadu infezzjoni b'HSV-2 bis-sintomi), 50 % (kellhom serokonverżjoni għal HSV-2), u 48 % (ħadu infezzjoni b'HSV-2 globalment) għal valaciclovir meta tqabbel ma' placebo. Fost individwi li ħadu sehem f'sotto studju dwar it-tixrid tal-virus, valaciclovir naqqas it-tixrid b'mod sinifikanti b'73 % meta tqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar it-tnaqqis ta' tixrid).

Infezzjoni b'Cytomegalovirus (ara sezzjoni 4.4)

Profilassi kontra CMV b'valaciclovir f'individwi li rċievew trapjanti ta' organi solidi (kilwa, qalb) tnaqqas il-frekwenza ta' rifjut akut tal-graft, ta' infezzjonijiet opportunistiċi u ta' infezzjonijiet ohra bil-virus tal-herpes (HSV, VZV). M'hemm l-ebda studju kumparattiv dirett versus valganciclovir biex jiddefinixxi l-aħjar immaniġġar terapewtiku ta' pazjenti bi trapjant ta' organu solidu.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Valaciclovir huwa prodrug ta' aciclovir. Il-bijodisponibilità ta' aciclovir minn valaciclovir hija madwar 3.3 sa 5.5 drabi oghla minn dik li giet osservata b'mod storiku għal aciclovir mill-halq. Wara għoti mill-halq valaciclovir jiġi assorbit tajjeb u malajr u jiġi kważi mibdul kompletament f'aciclovir u valine. Dan it-tibdil huwa wisq probabbli medjat minn enzima iżolata mill-fwied uman imsejha valaciclovir hydrolase. Il-bijodisponibilità ta' aciclovir minn 1000 mg valaciclovir hija 54%, u ma tonqosx bl-ikel. Il-farmakokinetika ta' valaciclovir mhijiex fi proporzjon mad-doża. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment jonqsu ma' zieda fid-doża, u jwasslu għal zieda fis-Cmax li mhijiex fi proporzjon matul il-medda terapewtika tad-doża u tnaqqis fil-bijodisponibilità f'dozi ta' aktar minn 500 mg. L-istimi tal-parametru ta' farmakokinetika (PK) ta' aciclovir wara għoti ta' dozi waħdiet ta' 250 sa 2000 mg valaciclovir lil individwi b'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi qed jintwerew hawn taħt.

Parametru PK ta' Aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	mikrogrammi/mL	2.20 ± 0.38	3.37 ± 0.95	5.20 ± 1.92	8.30 ± 1.43
T _{max}	sighat	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	sighat.mikrogramm a/mL	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

C_{max} = l-oghla konċentrazzjoni; T_{max} = hin biex tintlahaq l-oghla konċentrazzjoni; AUC = l-erja taht il-kurva ta' konċentrazzjoni mal-hin. Valuri għas-C_{max} u l-AUC jindikaw medja ± standard deviation. Valuri għat-T_{max} jindikaw medjan u medda.

L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' valaciclovir mhux mibdul huma biss madwar 4% tal-oghla livelli ta' aciclovir, jsehhu f'hin medjan minn 30 sa 100 min wara li tingħta d-doża, u huma fil-limiti jew anqas mill-limiti ta' kwantifikazzjoni 3 sighat wara li tingħata d-doża. Il-profilu farmakokinetiċi ta' valaciclovir u aciclovir jixxiebhu wara għoti ta' dozi waħdiet u ripetuti. Herpes zoster, herpes simplex u infezzjoni bl-HIV ma bidlitx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' valaciclovir u aciclovir wara għoti mill-halq ta' valaciclovir meta mqabbel ma' adulti f'saħħithom. F'persuni li rċievew trapjanti li jiehdu valaciclovir 2000 mg 4 darbiet kuljum, l-oghla konċentrazzjonijiet ta' aciclovir jixbhu jew huma aktar minn dawk f'voluntiera f'saħħithom li jirċievu l-istess doża. L-AUCs ta' kuljum li ġew stmati huma akbar sewwa.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' valaciclovir mal-proteini tal-plażma huwa baxx hafna (15%). Il-penetrazzjoni għos-CSF, stabbilita mill-proporzjon ta' CSF/AUC fil-plażma, hija indipendenti mill-funzjoni tal-kliewi u kienet madwar 25% għal aciclovir u l-metabolit 8-OH-ACV, u madwar 2.5% għall-metabolit CMMG.

Bijottransformazzjoni

Wara għoti mill-halq, valaciclovir jinbidel f'aciclovir u L-valine permezz ta' metabolizmu intestinali u/jew epatiku first-pass. Aciclovir jinbidel f'ammonti żgħar fil-metaboliti 9(carboxymethoxy)methylguanidine (CMMG) permezz ta' alcohol u aldehyde dehydrogenase u għal 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) permezz ta' aldehyde oxidase. Madwar 88% tal-esponiment totali ikkombinat fil-plażma huwa attribwibbli għal aciclovir, 11% għal CMMG u 1% għal 8-OH-ACV. La valaciclovir u lanqas aciclovir ma huma mmetabolizzati minn enzimi taċ-ċitokroma P450.

Eliminazzjoni

Valaciclovir jitnehha mal-awrina l-biċċa l-kbira bhala aciclovir (aktar minn 80% tad-doża rkuprata) u l-metabolit ta' aciclovir CMMG (madwar 14% tad-doża rkuprata). Il-metabolit 8-OH-ACV fl-awrina jidher biss f'ammonti żgħar (< 2% tad-doża rkuprata). Anqas minn 1% tad-doża ta' valaciclovir mogħtija hija rkuprata fl-awrina bhala medċina mhux mibdula. F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi l-half-life ta' eliminazzjoni ta' aciclovir fil-plażma kemm wara għoti ta' doża waħda kif ukoll dozi multipli b'valaciclovir hija ta' madwar 3 sighat.

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni ta' aciclovir hija korrelatata mal-funzjoni tal-kliewi, u esponiment għal aciclovir jiżdied b'zieda fl-indeboliment tal-kliewi. F'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju, il-medja tal-half-life ta' eliminazzjoni ta' aciclovir wara għoti ta' valaciclovir hija madwar 14-il siegħa, meta mqabbla ma' madwar 3 sighat għal funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Esponiment għal aciclovir u l-metaboliti tiegħu CMMG u 8-OH-ACV fil-plażma u fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) kien stmat fl-istat fiss wara għoti ta' dozi multipli ta' valaciclovir f'6 individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (medja tat-tneħħija tal-krejinina 111 mL/min, medda 91-144 mL/min) li kienu qed jirċievu 2000 mg kull 6 sighat u 3 individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi (medja ta'

CLcr 26 mL/min, medda 17-31 mL/min) li kienu qed jircievu 1500 mg kull 12-il siegħa. Fil-plażma kif ukoll fis-CSF, konċentrazzjonijiet ta' aciclovir, CMMG u 8-OH-ACV kienu f' medja ta' 2, 4 u 5-6 drabi oghla, rispettivament, f' indeboliment qawwi tal-kliewi meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Dejta farmakokinetika turi li indeboliment tal-fwied inaqas ir-rata ta' tibdil ta' valaciclovir għal aciclovir izda mhux kemm mill-medicina tigi mibdula. Il-half-life ta' aciclovir ma tkunx affettwata.

Nisa tqal

Studju tal-farmakokinetika ta' valaciclovir u aciclovir mogħtija għall-ahħar tat-tqala juri li t-tqala ma taffettwax il-farmakokinetika ta' valaciclovir.

It-trasferiment għal ġol-halib tas-sider

Wara għoti ta' doża ta' 500 mg ta' valaciclovir mill-halq, l-oghla konċentrazzjonijiet ta' aciclovir (Cmax) fil-halib tas-sider kienu fuq medda minn 0.5 sa 2.3 drabi aktar mill-konċentrazzjonijiet li jaqblu magħhom ta' aciclovir fis-serum tal-omm. Il-konċentrazzjoni medjana ta' aciclovir fil-halib tas-sider kienet 2.24 mikrogramma/ml (9.95 micromoles/L). B' dożaġġ ta' valaciclovir ta' 500 mg darbtejn kuljum fl-omm, dan il-livell jesponi tarbija li qed titredda' għal dożaġġ kuljum ta' aciclovir mill-halq ta' madwar 0.61 mg/kg/kuljum. Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' aciclovir mill-halib tas-sider kienet tixbah lil dik tas-serum. Valaciclovir mhux mibdul ma kienx osservat fis-serum tal-omm, fil-halib tas-sider, jew fl-awrina tat-tarbija.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Informazzjoni mhux klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Valaciclovir ma affettwax il-fertilità fil-firien irġiel jew nisa li ngħataw dozi mir-rotta orali.

Valaciclovir ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek. Valaciclovir jiġi mmetabolizzat kwazi għalkollox f' aciclovir. Għoti ta' aciclovir taħt il-ġilda f' testijiet aċċettati internazzjonalment, ma pproduċew l-ebda effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek. Fi studji addizzjonali fil-firien, anormalitajiet fil-fetu u tossiċità tal-omm kienu osservati f' dozi mogħtija taħt il-ġilda li pproduċew livelli ta' 100 mikrogramma/mL ta' aciclovir (>10 darbiet oghla minn doża waħda ta' 2000 mg valaciclovir fil-bnedmin b' funzjoni normali tal-kliewi).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Colloidal silicon dioxide

Kisja tar-rita

Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol
Polysorbate 80 (pilloli ta' 500 u 1000 mg biss)
Linka blu tal-istampar FT203 li fiha brilliant blue (E133) (pilloli ta' 250 mg u 1000 mg biss)
Carnauba wax

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Pilloli ta' 250 mg, pilloli ta' 1000 mg
Sentejn

Pilloli ta' 500 mg
Tliet snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji tal-polyvinyl chloride / fojl tal-aluminju.

Pilloli ta' 250 mg
Pakketti ta' 60 pillola

Pilloli ta' 500 mg
Pakketti ta' 10, 30, 42, 90 jew 112 pillola
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Pilloli ta' 1000 mg
Pakketti ta' 21 pillola

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 250 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 250 mg valaciclovir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 250 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 500 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 500 mg valaciclovir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

10 pilloli

30 pillola

42 pillola

90 pillola

112-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 500 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 1000 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha valaciclovir hydrochloride ekwivalenti għal 1000 mg valaciclovir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
21 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 1000 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness 1) pilloli ta' 250 mg miksijin b'rita
Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness 1) pilloli ta' 500 mg miksijin b'rita
Valtrex u ismijiet assoċjati (ara Anness 1) pilloli ta' 1000 mg miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Valaciclovir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Valtrex u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Valtrex
3. Kif għandek tiehu Valtrex
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Valtrex
6. Aktar tagħrif

1. X'inhu Valtrex u għalxiex jintuża

Valtrex jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha antivirali. Huwa jahdem billi joqtol jew iwaqqaf it-tkabbir tal-virusis msejha herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV) u cytomegalovirus (CMV). Valtrex jista' jintuża biex:

- jikkura l-hruq ta' Sant' Antnin (fl-adulti)
- jikkura infezzjonijiet ta' HSV fil-gilda u erpete ġenitali (f'adulti u adoloxxenti li għandhom aktar minn 12-il sena). Huwa jintuża wkoll biex jilqa' kontra dawn l-infezzjonijiet milli jerggħu ifiġġu
- jikkura ponot qrib ix-xofftejn wara rih (f'adulti u adoloxxenti li għandhom aktar minn 12-il sena)
- jilqa' kontra infezzjoni minn CMV wara trapjanti tal-organi (f'adulti u adoloxxenti li għandhom aktar minn 12-il sena)
- jikkura u jipprevjeni infezzjonijiet b'HSV fl-għajnejn

2. Qabel ma tiehu Valtrex

Tihux Valtrex

- jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal valaciclovir jew aciclovir jew għal xi waħda mis-sustanzi l-oħra (elenkati f'sezzjoni 6).
- tihux Valtrex jekk dan japplika għalik. Jekk mintix ċert/a kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Valtrex.

Oqghod attent hafna b'Valtrex

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Valtrex jekk:

- inti għandek problemi bil-kliewi
- inti għandek problemi bil-fwied
- jekk inti għandek aktar minn 65 sena

- jekk is-sistema immuni tieghek hija dgħajfa

Jekk mintix ċert/a dwar jekk dawn t'hawn fuq japplikawx għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Valtrex.

Żomm lura milli tghaddi l-erpete ġenitali lil haddiehor

Jekk inti qed tiehu Valtrex biex tikkura jew tilqa' kontra l-erpete ġenitali, jew jekk inti kellek erpete ġenitali fil-passat, inti għandek xorta tkompli tipprattika sess protett, li jinkludi l-użu tal-kondoms. Dan huwa importanti biex ma jhallix li inti tghaddi l-infezzjoni lil haddiehor. Inti m'għandekx ikollok x'taqsam sesswalment jekk għandek ġriehi jew nfafet ġenitali.

Meta tiehu mediċini ohra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini ohra li hadt minghajr riċetta, inkluż mediċini tal-ħxejjex.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti qed tiehu xi mediċini ohra li jaffettwaw il-kliewi. Dawn jinkludu: aminoglycosides, sustanzi organoplatinum, media tal-kuntrast li fihom il-jodju, methotrexate, pentamidine, foscarnet, ciclosporin, tacrolimus, cimetidine u probenecid.

Dejjem għandek tgharraf lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek b' mediċini ohra jekk inti tkun qed tiehu Valtrex għall-kura tal-ħruq ta' Sant' Antnin jew wara li tirċievi trapjant ta' organu.

Tqala u treddigh

Valtrex mhux soltu jkun rrakkomandat biex jintuża waqt it-tqala. Jekk inti tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila jew jekk inti qed tippjana li toħroġ tqila, tihux Valtrex minghajr ma tiċċekkja mat-tabib tieghek. It-tabib tieghek se jqis il-benefiċċju li dan għandu għalik kontra r-riskju għat-tarbija tieghek li tiehu Valtrex waqt li inti tkun tqila jew qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Valtrex jista' jikkawża effetti sekondarji li jaffettwaw il-hila tieghek biex issuq u thaddem magni.
→ Issuqx u thaddimx magni jekk ma tkunx ċert li mintix affettwat.

3. Kif għandek tiehu Valtrex

Dejjem għandek tiehu Valtrex skond il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża li inti għandek tiehu se tkun skont għalxiex it-tabib tieghek ippreskrivielek Valtrex. It-tabib tieghek se jiddiskuti dan mieghek.

Kura għall-ħruq ta' Sant' Antnin

- Id-doża tas-soltu hija 1000 mg (pillola wahda ta' 1000 mg kew żewġ pilloli ta' 500 mg) tliet darbiet kuljum.
- Inti għandek tiehu Valtrex għal sebat ijiem.

Kura għall-ponot qrib ix-xofftejn wara rih

- Id-doża tas-soltu hija 2000 mg (żewġ pilloli ta' 1000 mg jew erba' pilloli ta' 500 mg) darbtejn kuljum.
- It-tieni doża għandha tittiehed 12-il siegħa (mhux qabel ma jgħaddu 6 sigħat) wara l-ewwel doża
- Inti għandek tiehu Valtrex għal jum wiehed (żewġ doži) biss.

Kura ta' infezzjoni b'HSV fil-ġilda u tal-erpete ġenitali

- Id-doża tas-soltu hija ta' 500 mg (pillola waħda ta' 500 mg jew żewġ pilloli ta' 250 mg) darbtejn kuljum.
- Għall-ewwel infezzjoni inti għandek tiehu Valtrex għal hamest ijiem jew sa għaxart ijiem jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan. Għal infezzjonijiet rikorrenti it-tul ta' żmien ta' kura normalment huwa minn 3-5 ijiem.

Kif tgħin biex ma thallix infezzjonijiet b'HSV jerggħu ifiġġu ladarba jkun diġà kellek dawn l-infezzjonijiet

- Id-doża tas-soltu hija pillola ta' 500 mg darba kuljum.
- Xi persuni b'rikorrenzi frekwenti jistgħu jmorru tajjeb billi jiehdu pillola waħda ta' 250 mg darbtejn kuljum.
- Inti għandek tiehu Valtrex sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Biex ma' thallix li inti tiġi infettat/a b'CMV (*Cytomegalovirus*)

- Id-doża tas-soltu hija ta' 2000 mg (żewġ pilloli ta' 1000 mg jew erba' pilloli ta' 500 mg) erba' darbiet kuljum.
- Inti għandek tiehu kull doża madwar 6 sigħat 'il bogħod minn oħra.
- Is-soltu inti tibda tiehu Valtrex kemm jista' jkun malajr wara li ssirlek l-operazzjoni.
- Inti għandek tiehu Valtrex għal madwar 90 jum wara li ssirlek l-operazzjoni, sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' Valtrex jekk:

- inti għandek aktar minn 65 sena
 - jekk inti għandek sistema immuni dgħajfa
 - jekk inti għandek problemi bil-kliwi.
- ➔ Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Valtrex jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik.

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Hu din il-mediċina mill-halq.
- Ibla' l-pilloli shaħ ma' xarba ilma.
- Hu Valtrex kuljum fl-istess ħin.
- Hu Valtrex skont l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek.

Persuni li għandhom aktar minn 65 sena jew bi problemi fil-kliwi

Huwa importanti hafna li filwaqt li tkun qed tiehu Valtrex tixrob ilma b'mod regolari matul il-jum. Dan jgħin biex inaqqas l-effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-kilwa jew is-sistema nervuża. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib għal sinjali ta' dan. Effetti sekondarji tas-sistema nervuża jistgħu jinkludu li wiehed ihossu konfuż jew aġitat, jew li wiehed ihossu bi nġhas jew b'hedla tan-ġhas mhux normali.

Jekk tiehu Valtrex aktar milli suppost

Valtrex is-soltu ma jkunx ta' hsara, sakemm inti ma tihux iż-żejjed minnu għal diversi ġranet. Jekk inti tiehu wisq minn dawn il-pilloli inti tista' thossok imdardar/ra, tirremetti, jew tkun konfuż/a, aġitat/a jew bi nġhas b'mod mhux normali. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk intit tiehu iż-żejjed Valtrex. Hu miegħek il-pakkett tal-mediċina.

Jekk tinsa tiehu Valtrex

- Jekk tinsa tiehu Valtrex, hudha malli tiftakar. Madankollu jekk ikun kwazi wasal il-ħin għad-doża li jkun imiss, tihux id-doża li tkun insejt tiehu.
- Tihux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bhal kull medicina ohra, Valtrex jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jiġru b'din il-medicina:

Kundizzjonijiet li trid toqghod attent hafna għalihom

- reazzjonijiet allergiċi qawwiya (*anafilassi*). Dawn huma rari f'pazjenti li qed jieħdu Valtrex.
- fwawar, raxx bil-ħakk fil-ġilda
- nefha tax-xofftejn, tal-wiċċ, tal-ġhonq u tal-gerżuma li johlqu diffikultà biex tieħu n-nifs (*anġjoedima*)
- il-pressjoni tad-demem taqa' li twassal għal kollass.
- ➔ Jekk għandek reazzjoni allergika, tkomplix tieħu Valtrex u ara tabib minnufih.

Komuni hafna (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- uġiġh ta' ras

Komuni (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- thossok imdardar/ra
- sturdament
- rimettar
- dijarea
- reazzjonijiet fil-ġilda wara esponiment għax-xemx (*fotosensittività*)
- raxx

Mhux komuni (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- thossok konfuż/a
- tisma' jew tara affarijiet li mhumiex hemm (*allucinazzjonijiet*)
- thoss hedla kbira ta' nġhas
- tregħid
- thossok aġitat/a

Dawn l-effetti sekondarji fis-sistema nervuża ġeneralment isehħu f'persuni bi problemi fil-kliewi, fl-anzjani jew f'pazjenti bi trapjanti ta' organi li jkunu qed jieħdu dozi għoljin ta' 8 grammi jew aktar ta' Valtrex kuljum. Huma s-soltu jmorru għall-aħjar meta Valtrex jitwaqqaf jew meta d-doża titnaqqas.

Effetti sekondarji ohra mhux komuni:

- qtugħ ta' nifs (*dispnea*)
- skonfort fl-istonku
- raxx, xi kultant bil-ħakk, raxx bħal horriqija (*urtikarja*)
- uġiġh fil-fond tad-dahar (uġiġh tal-kliewi)

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru mit-testijiet tad-demem tiegħek:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demem (*lewkopenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' *plejtlits fid-demem* li huma ċelluli li jgħinu lid-demem jagħqad (*tromboċitopenija*)
- zieda fis-sustanzi li jipproduċi l-fwied.

Rari (jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ma thossokx sod/a meta timxi u nuqqas ta' koordinazzjoni (*ataksja*)
- taħdit bil-mod u ma jiftiehm (*disartrija*)
- aċċessjonijiet (*konvulzjonijiet*)
- funzjoni tal-moħħ mibdula (*enċefalopatija*)
- telf ta' koxjenza (*koma*)
- ħsibijiet konfużi jew imfixkla

Dawn l-effetti sekondarji fis-sistema nervuża ġeneralment isehħu f'persuni bi problemi fil-kliewi, fl-anzjani jew f'pazjenti bi trapjanti ta' organi li jkunu qed jieħdu dozi għoljin ta' 8 grammi jew aktar ta' Valtrex kuljum. Huma s-soltu jmorru għall-aħjar meta Valtrex jitwaqqaf jew meta d-doża titnaqqas.

Effetti sekundarji rari ohra:

- problemi fil-kliewi fejn inti tgħaddi ftit li xejn jew ma tgħaddix awrina.

5. Kif taħžen Valtrex

- Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Valtrex wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' skadenza (Jis.) tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħžen f' temperatura taħt 30°C.
- Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Aktar tagħrif

X'fih Valtrex

- Is-sustanza attiva hi valaciclovir. Kull pillola fiha 250 mg, 500 mg jew 1000 mg ta' valaciclovir (bhala valaciclovir hydrochloride).

Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Crospovidone

Povidone

Magnesium stearate

Colloidal silicon dioxide

Il-kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol

Polysorbate 80 (il-pilloli ta' 500 u 1000 mg biss)

Linka blu tal-istampar FT203 li fiha brilliant blue (E133) (il-pilloli ta' 250 mg u 1000 mg biss):

Carnauba wax

Id-dehra tal-pilloli Valtrex u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Valtrex huma magħluqa go folji tal- polyvinyl chloride/fojl tal-aluminju.

Il-Pilloli Valtrex 250 mg huma fornuti lilek f'kaxxi tal-kartun li fihom 60 pillola miksijin b'rita. Huma ta' lewn abjad u mmarkati b'“GX CE7”.

Il-Pilloli Valtrex 500 mg huma fornuti f'kaxxi tal-kartun li fihom 10, 30, 42, 90 jew 112-il pillola miksijin b'rita. Huma ta' lewn abjad u mmarkati b'“GX CF1” fuq naħa waħda.

Il-Pilloli Valtrex 1000 mg huma fornuti f'kaxxi tal-kartun li fihom 21 pillola miksija b'rita. Huma ta' lewn abjad u mmarkati b'“GX CF2” fuq naħa waħda.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{ Isem u indirizz }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri ta' l-EEA b'dawn l-ismijiet:

L-Awstrija, Il-Bulgarija, Ċipru, Ir-Repubblika Ċeka, L-Estonja, Il-Finlandja, Il-Ġermanja, Il-Greċja, L-Islanda, L-Irlanda, Il-Latvja, Il-Litwanja, Malta, In-Norveġja, Il-Portugall, Ir-Rumanija, Is-Slovakkja, Slovenja, Spanja, L-Isvezja, Ir-Renju Unit: Valtrex

Franza, Il-Belġju, Id-Danimarka, L-Italja, Il-Lussemburgu, L-Olanda: Zelitrex

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]