

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austria	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Czechy	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex 500 mg	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dania	Zelitrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dania	Zelitrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dania	Zelitrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Estonia	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finlandia	Valavir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finlandia	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francja	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francja	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francja	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francja	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francja	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Niemcy	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Niemcy	Valtrex S	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Niemcy	Valtrex S 250 mg	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecja	Valtrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecja	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecja	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Islandia	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandia	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandia	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlandia	Valtrex 500 mg Film-coated Tablet	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlandia	Valtrex 250 mg Film-coated Tablet	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Włochy	Zelitrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Włochy	Talavir	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Włochy	Zelitrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Włochy	Talavir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Włochy	Zelitrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Włochy	Talavir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Łotwa	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holandia	Zelitrex 500 mg	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holandia	Zelitrex 250 mg	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegia	Valtrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegia	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegia	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Polska	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Słowacja	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Słowenia	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valtrex	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Virval	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valaciclovir Allen	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valherpes	1000 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Virval	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valaciclovir Allen	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Hiszpania	Valherpes	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Szwecja	Valtrex	1 g	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Szwecja	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Szwecja	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Wielka Brytania	Valtrex	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Wielka Brytania	Valtrex	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU VALTRESX POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Valtrex to tabletki doustne zawierające walacyklowir (VACV), estryfikowany prolek związku o działaniu przeciwko wirusom herpes – acyklowiru (ACV).

Acyklowir jest silnym wybiórczym inhibitorem wielu wirusów herpes, w tym ludzkiego wirusa opryszczki zwykłej (herpes simplex virus, HSV), wirusa ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus, VZV) oraz wirusa cytomegalii (cytomegalovirus, CMV). Acyklowir hamuje polimerazę DNA herpeswirusa. Walacyklowir jest szybko i całkowicie przekształcany do acyklowiru i L-waliny w drodze jelitowego i wątrobowego metabolizmu pierwszego przejścia. Walacyklowir osiąga wysoką dostępność biologiczną acyklowiru z możliwością rzadszego stosowania.

Preparat Valtrex (pod różnymi nazwami) został uwzględniony w wykazie produktów, których charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) wymagają harmonizacji. Wykaz taki został sporządzony przez CMD(h) na mocy art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami. W związku z rozbieżnymi decyzjami krajowymi podejmowanymi przez państwa członkowskie w kwestii dopuszczenia do obrotu wyżej wymienionych preparatów (pod różnymi nazwami), Komisja Europejska ogłosiła oficjalną procedurę arbitrażu na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy ChPL obowiązującymi w poszczególnych krajach, a tym samym ujednoczenia rozbieżnych ChPL dla tych preparatów w UE. W dniu 20 listopada 2008 r. CHMP wystosował listę pytań i kolejne trzy listy nierozwiązanych problemów.

W ramach tej procedury arbitrażu na mocy art. 30 firma GlaxoSmithKline uzgodniła z Europejską Agencją Leków ujednoczenie danych CMC dotyczących jakości (chemicznych, produkcyjnych i dotyczących kontroli) (moduł 3). Obszary niezgodności dotyczą głównie punktów 4.1, 4.2, 4.3 i 4.6 ChPL.

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

CHMP omówił sformułowania następujących wskazań, biorąc pod uwagę propozycje podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, obecnie obowiązujące ChPL w poszczególnych państwach oraz wiedzę naukową:

- 1- Zakażenia wywołane przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec,
- 2- Zakażenia wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV)
- 3- Zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii (CMV)

Wskazanie 1 Zakażenia wywołane przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec

Uzgodniono następujące wskazanie:

„Preparat Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca i półpaśca ocznego u osób dorosłych z prawidłową odpornością.

Preparat Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca u osób dorosłych z łagodnym i umiarkowanym upośledzeniem odporności.”

CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby usunąć sformułowania „*Preparat Valtrex przyspiesza ustępowanie bólu i neuralgii popółpaścowej*”; informacje te zostały przeniesione do punktu 5.1.

W odniesieniu do wskazania w zapobieganiu powikłaniom ocznym, obecnego w ChPL w niektórych państwach członkowskich, CHMP zwrócił uwagę, że jest to korzyść wtórna wynikająca z leczenia zakażenia VZV, zatem tę część wskazania należy zastąpić twierdzeniem zamieszczonym w punkcie 5.1.

Wskazanie 2 - Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

W przypadku opryszczki zwykłej stwierdzono różnice pomiędzy państwami członkowskimi dotyczące miejsca zakażenia i zaleceń dotyczących leczenia, supresji lub zapobiegania.

Leczenie zakażeń wywołanych HSV

Aby udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność walacyklowiru stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki zwykłej, podmiot odpowiedzialny przeprowadził ocenę produktu w ramach programu rozwoju klinicznego, w skład którego weszło sześć badań dotyczących zakażeń wirusem opryszczki narządów płciowych (HSV-2).

W badaniach tych wykazano, że walacyklowir był skuteczniejszy od placebo i/lub tak samo skuteczny jak acyklowir w skracaniu czasu trwania epizodu, ograniczaniu wysiewu wirusa i skracaniu czasu gojenia się zmian.

Leczenie supresyjne w celu ograniczenia nawrotów zakażeń HSV (nawrotowych epizodów opryszczki narządów płciowych)

Aby wykazać skuteczność w leczeniu supresyjnym nawrotów opryszczki narządów płciowych, podmiot odpowiedzialny przedstawił dwa badania (123-026 i 123-037). Walacyklowir okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo w opóźnianiu wystąpienia pierwszego nawrotu opryszczki narządów płciowych (Patel, 1997; Reitano, 1998). Dodatkowych danych na poparcie tego wskazania dostarczyła ostatnio przeprowadzona metaanaliza (Lebrun-Vignes, 2007).

Leczenie supresyjne opryszczki narządów płciowych w celu zmniejszenia ryzyka transmisji

Aby wykazać skuteczność leczenia supresyjnego walacyklowirem (500 mg raz na dobę), podmiot odpowiedzialny przedstawił badanie HS2AB3009.

CHMP uznał, że wskazania dotyczącego zapobiegania transmisji opryszczki narządów płciowych za pomocą VACV nie należy traktować jako wskazania samego w sobie. Powinno być ono raczej związane z leczeniem pierwszych i nawracających epizodów opryszczki narządów płciowych. Informacja ta znalazła odzwierciedlenie w punkcie 4.4 ChPL.

Leczenie i supresja zakażeń oka wywołanych przez HSV

Aby ocenić skuteczność doustnie stosowanego acyklowiru w rogowaceniu wywołanym przez HSV po zabiegu keratoplastyki penetrującej, podmiot odpowiedzialny przedstawił wiele badań (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Zatwierdzone schematy dawkowania były oparte na ocenie porównawczej z acyklowirem stosowanym ogólnoustrojowo (Weller, 2000). Wyniki badania Wellera wskazały, że na podstawie obserwacji długoterminowych po zabiegu operacyjnym walacyklowir był porównywalny z acyklowirem w zapobieganiu rogowaceniu opryszczkowemu.

CHMP uznał, że przedstawione badania nie były szeroko zakrojone, nieznane są też informacje dotyczące ich jakości. Ponadto nie określono w dostateczny sposób bezpieczeństwa potencjalnie wyższego stężenia wewnątrzgałkowego acyklowiru po zastosowaniu walacyklowiru w chorym oku. CHMP uznał, że jedynym zastosowaniem z podaniem do oka, na które należy zwrócić uwagę, jest *leczenie półpaśca ocznego*.

CHMP wyraził zgodę na zamieszczenie odniesienia dotyczącego opryszczki oka w punkcie 5.1. „*Preparat Valtrex zmniejsza ryzyko powikłań ocznych związanych z półpaścem ocznym*”.

Zakażenia wirusem opryszczki wargowej (HSV-1)

Na poparcie proponowanego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił dwa badania z randomizacją i grupą kontrolną placebo (HS230027 i HS0028) [Spruance, 2003], w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dla jednego schematu dawkowania walacyklowiru – 2000 mg dwa razy dziennie przez 1 dzień – w porównaniu z placebo. Na podstawie wyników tych dwóch badań Międzynarodowe Forum Leczenia Opryszczki (ang. International Herpes Management Forum, IHMF) [Gilbert, 2007] zaleciło krótkie leczenie za pomocą wysokich dawek w opryszczce wargowej jako alternatywę dla innych zatwierdzonych schematów leczenia.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wiele ważnych prac opisujących badanie HS230027 i badanie HS230028 oraz analizę danych potwierdzającą krótkotrwałe leczenie za pomocą wysokich dawek u młodzieży i osób dorosłych z prawidłową odpornością. Przedstawiono między innymi przegląd kliniczny opisujący bezpieczeństwo i skuteczność w badaniach podstawowych dotyczących oceny skuteczności. CHMP uznał, że w przypadku opryszczki wargowej walacyklowir w dawce 2000 mg dwa razy dziennie przez jeden dzień jest skutecznym leczeniem w przypadku osób dorosłych i młodzieży.

CHMP rozpatrzył wskazanie dotyczące *opryszczki wargowej*, o treści „*Leczenie i supresja zakażeń wirusem opryszczki skóry i błon śluzowych*” i uznał, że nie ma potrzeby oddzielnego wyszczególniania tego wskazania w punkcie 4.1 ChPL, jednakże w punkcie 4.2 należy zamieścić schemat krótkotrwałego dawkowania.

CHMP wyraził zgodę na usunięcie wielu innych twierdzeń dotyczących wskazań (takich jak: opryszczka wargowa, zakażenia oka wirusem opryszczki, ograniczenie transmisji).

Kilka wskazań nie zostało zatwierdzonych we wszystkich państwach członkowskich, zwłaszcza u pacjentów z *obniżoną odpornością*.

Bezpieczeństwo i skuteczność walacyklowiru w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki u pacjentów z upośledzoną odpornością zostało ocenione w badaniu 123-008, jednak dostępne dane, potwierdzające skuteczność i optymalne dawkowanie VACV w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki u osób z upośledzoną odpornością, są ograniczone.

Supresja wirusa opryszczki zwykłej u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Badania 123-007 i HS230018 przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności walacyklowiru w supresji incydentów opryszczki odbytu i narządów płciowych u osób zakażonych wirusem HIV (Conant, 2002).

CHMP przyjął następujące sformułowanie dotyczące leczenia zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki zwykłej:

„*Preparat Valtrex jest wskazany w:*

- *leczeniu i supresji zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez HSV, w tym:*
 - *w leczeniu pierwszego epizodu opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz u osób dorosłych z upośledzoną odpornością;*
 - *w leczeniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz u osób dorosłych z upośledzoną odpornością;*
 - *w leczeniu supresyjnym nawrotów zakażeń wirusem opryszczki u osób dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz u osób dorosłych z upośledzoną odpornością;*
- *leczeniu i supresji nawracających zakażeń oka wywołanych przez HSV.*

Wskazanie 3 Zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii (CMV)

W niektórych państwach członkowskich nie zatwierdzono wskazania dotyczącego zapobiegania zakażeniom wywołanym przez wirus cytomegalii.

Wirus cytomegalii stanowi główną przyczynę powstawania wad wrodzonych związanych z zakażeniami wirusowymi, w tym niedorozwoju umysłowego i głuchoty, oraz może wywoływać poważne i śmiertelne choroby u osób z upośledzoną odpornością, zwłaszcza u osób po przeszczepie szpiku kostnego, przeszczepach narządów litych i pacjentów z upośledzeniem odporności w przebiegu zakażenia HIV.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził dwa badania dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności VACV w porównaniu z ACV lub placebo w zapobieganiu zakażeniu CMV i chorobie wywołanej przez ten wirus u osób po przeszczepach narządów litych.

Do pierwszego badania (badanie podstawowe: 123-012) włączono pacjentów po przeszczepie nerki, natomiast drugie, mniejsze badanie (badanie 123-031) obejmowało dorosłych biorców przeszczepu serca.

Wyniki badania 123-012 wskazują, że profilaktyka za pomocą doustnie podawanego VACV u pacjentów po przeszczepie nerki zmniejszyła występowanie lub opóźniła początek choroby wywołanej przez CMV u biorców zarówno seropozytywnych, jak i seronegatywnych. Wyniki badania 123-031 wykazały istotną różnicę w długości okresu, jaki upływał do momentu rozwinięcia antygenemii CMV oraz podobnego stopnia opóźnienia występowania ostrego odrzutu przeszczepu, a także rzadsze zakażenia oportunistyczne lub herpeswirusowe na korzyść VACV.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dwa badania potwierdzające bezpieczeństwo stosowania VACV (badanie 123-016 i badanie 123-039). Profile bezpieczeństwa profilaktycznego leczenia dożylnego

gancyklowirem i leczenia doustnego VACV były porównywalne i oba zbliżone do profilu bezpieczeństwa w grupie placebo. Zgłaszane zdarzenia niepożądane były zdarzeniami już poznanymi i nie obserwowano żadnych istotnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że walacyklowir oferuje potwierdzoną skuteczność w zapobieganiu zakażeniu CMV i chorobie wywołanej przez ten wirus oraz że ma on korzystny wpływ w odniesieniu do np. odrzutu przeszczepu i zakażeń oportunistycznych.

CHMP zwrócił uwagę, że te wyniki mogłyby potwierdzać dodatkowy wpływ VACV, którego nie należy jednak traktować jako wskazania do stosowania, natomiast informację na ten temat można zamieścić w punkcie 5.1.

CHMP zwrócił się także do podmiotu odpowiedzialnego o potwierdzenie, że profil korzyści do ryzyka walacyklowiru może być uznany za podobny do profilu walgancyklowiru stosowanego obecnie powszechnie w praktyce klinicznej.

Aby wykazać bezpieczeństwo i skuteczność walacyklowiru w zapobieganiu chorobie wywołanej przez CMV u biorców przeszczepu, podmiot odpowiedzialny przedstawił cztery badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002 oraz Winston, 2003; W badaniu Lowance'a wykazano, że profilaktyczne leczenie walacyklowirem jest bezpiecznym i skutecznym sposobem zapobiegania chorobie wywołanej przez CMV u osób po przeszczepie nerki. Wyniki badania Egana wykazały, że walacyklowir w wysokich dawkach opóźnia występowanie antygenemii CMV i ma pozytywny wpływ na opóźnienie wystąpienia zakażenia CMV, objawy i przebieg choroby w porównaniu z acyklowirem stosowanym doustnie w niskich dawkach. W badaniu Ljungmana wykazano, że walacyklowir był istotnie skuteczniejszy od doustnie stosowanego acyklowiru w zmniejszaniu częstości występowania zakażeń CMV ($p < 0,0001$), a bezpieczeństwo walacyklowiru stosowanego doustnie było zbliżone do bezpieczeństwa acyklowiru stosowanego doustnie w wysokich dawkach.

Autorzy badania Winstona uznali, że doustnie podawany walacyklowir może być skuteczną alternatywą dla dożylnie stosowanego gancyklowiru w profilaktyce choroby wywołanej przez CMV u osób po przeszczepie szpiku kostnego.

Po rozpatrzeniu wyników powyższej wymienionych badań CHMP zaakceptował stosowanie walacyklowiru w profilaktyce zakażeń wywołanych przez CMV. Jednakże profilaktyczne stosowanie walacyklowiru w odniesieniu do przeszczepu należy ograniczyć do przeszczepów narządów litych. CHMP przyjmuje następujące sformułowanie:

„Preparat Valtrex jest wskazany w zapobieganiu zakażeniu CMV oraz wywołanej tym samym chorobie u osób dorosłych i młodzieży po przeszczepie narządów litych.”

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W państwach członkowskich stwierdzono rozbieżności w punkcie 4.2. W określonych sytuacjach dawki zalecane w niektórych państwach członkowskich były wyższe niż w innych.

Opryszczka wargowa

W niektórych państwach członkowskich w leczeniu opryszczki wargowej podmiot odpowiedzialny uzyskał rejestrację umożliwiającą stosowanie walacyklowiru w wyższych dawkach przez krótszy czas (2 g dwa razy na dobę przez jeden dzień) (zalecenia International Herpes Management Forum dotyczące praktyki klinicznej [Gilbert, 2007]).

CHMP uznał, że nie należy wyszczególniać opryszczki wargowej jako oddzielnego wskazania do stosowania, jednak w tym punkcie można wymienić sposób dawkowania w tym schorzeniu. Załączone raporty badań wskazały, że nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych leczenia dwudniowego w porównaniu ze stosowaniem jednodniowym (Spruance, 2003). Jednodniowy schemat podawania walacyklowiru stanowi jednak dla pacjenta wygodną alternatywę dawkowania w porównaniu z dostępnymi terapiami miejscowymi i dłuższymi schematami leczenia acyklowirem lub walacyklowirem.

CHMP przyjął następujące sformułowanie: *„W przypadku opryszczki wargowej walacyklowir stosowany w dawce 2000 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień jest skutecznym leczeniem u osób dorosłych i młodzieży. Drugą dawkę należy przyjąć po około 12 godzinach (nie wcześniej niż po 6 godzinach) po pierwszej dawce”.*

Zaburzenia czynności nerek

Niektóre państwa członkowskie wprowadziły poprawki do zaleceń dawkowania u pacjentów z *zaburzeniami czynności nerek* w leczeniu półpaśca na podstawie sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

CHMP zaproponował zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ale podmiot odpowiedzialny twierdził, że ostrzeżenia dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, utrzymania właściwego nawodnienia i stosowania się do zalecanego zmniejszania dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są wystarczające i odpowiednie.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził także, że w badaniach podstawowych dotyczących oceny walacyklowiru w leczeniu zakażeń wywołanych przez HSV i VZV i w supresji nawrotów HSV zastosowano takie kryteria włączania, które wykluczyły większość pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek. W różnych badaniach stosowano różne kryteria, ale na ich podstawie wykluczano pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy, stężeniem kreatyniny >1,5 mg/dl (~133 uM) lub z klirensiem kreatyniny poniżej 35 ml/min. Dane nie wystarczały więc do przeprowadzenia analizy podgrup pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa. Podmiot odpowiedzialny nie miał danych wskazujących, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosunek PK/PD ulega zmianie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, tak aby dla uzyskania porównywalnych wpływów leczenia wymagana była wyższa ekspozycja na acyklowir.

Nie można było zatem porównać skuteczności różnych dawek walacyklowiru u pacjentów z podobnego o podobnym stanie czynnością nerek.

CHMP uznał, że nie ma danych wskazujących na to, by pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagali wyższej ekspozycji w celu uzyskania wpływu leczenia. W tym przypadku CHMP zalecił punkt odcięcia 10 ml/min (dający szacunkową ekspozycję równą 39-63 przy <10 ml/min i 43-77 przy klirensie kreatyniny 10-30 ml/min).

CHMP ustalił zmniejszoną dawkę w przypadku osób z zaburzeniami czynności nerek.

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dodatkowe omówienie proponowanych zmian dawki u pacjentów z *zaburzeniami czynności nerek* w przypadku leczenia jednodniowego *opryszczki wargowej*. Dawka jest obniżana o 50% już przy klirensie kreatyniny 30-49 ml/min, podczas gdy w przypadku zakażeń ospy wietrznej i półpaśca, w których wysokość normalnej dawki jest w przybliżeniu taka sama jak w przypadku dawki proponowanej w leczeniu *opryszczki wargowej*, dawka jest zmniejszana o 33% przy klirensie kreatyniny 30-49 ml/min.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił uzasadnienie zmiany dawki stosowanej w leczeniu opryszczki wargowej u osób z zaburzeniami czynności nerek. Na poparcie stosowania walacyklowiru w leczeniu opryszczki wargowej opisano dwa badania z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności. W grupach leczonych i w obu badaniach wartości klirensu kreatyniny były podobne.

Wybór dawki w leczeniu opryszczki wargowej był oparty na podaniu wysokiej dawki walacyklowiru w okresie objawów prodromalnych w celu uzyskania stężenia w surowicy przekraczającego *in vitro* IC₉₉, na podstawie hipotezy, że optymalny wpływ przeciwwirusowy zostanie uzyskany przy wyższej ekspozycji ustrojowej w czasie, kiedy replikacja wirusa dominuje czasowo nad odpowiedzią immunologiczną gospodarza. Odpowiednio dawkowanie walacyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało głównie ustalone tak, aby *szczytowe stężenia acyklowiru* (C_{max}) były zbliżone do tych występujących przy dawkowaniu 2000 mg dwa razy dziennie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 50 do 120 ml/min. Rozpatrzono także wielkości całkowitego obszaru pod krzywą czasu do stężenia acyklowiru (AUC).

Szacunkowa ocena zależności pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi acyklowiru i czynnością nerek pochodzi od pacjentów z badań P66-01, P66-02, P66-09 i P66-10, w których walacyklowir stosowano w dawce 1000 mg.

Dostępność biologiczna acyklowiru powstającego z walacyklowiru zmniejsza się nieco przy wzrastających dawkach. Zatem przy ustalaniu schematu dostosowania dawki na podstawie C_{max} i/lub AUC przy zaburzeniach czynności nerek, poza zmienioną farmakokinetyką acyklowiru należy również uwzględnić ten czynnik.

Na podstawie wyników badania P66-09 można zakładać, że względna dostępność biologiczna acyklowiru przy różnych poziomach dawek jest niezależna od czynności nerek. W proponowanych schematach dawkowania walacyklowiru przewidywane całkowite wartości AUC u osób z ciężką niewydolnością nerek są większe niż wartości przewidywane u osób z zaburzeniami czynności nerek o mniejszym nasileniu. Zasadnicze zagrożenia bezpieczeństwa związane ze stosowaniem acyklowiru dotyczą jednak głównie odwracalnych ostrych wpływów na czynność nerek z powodu możliwości krystalizacji w cewkach nerkowych. To rzadkie zjawisko uważa się za związane ze szczytowymi stężeniami, a nie z AUC. Ponadto wyniki pochodzące z modeli służących ustaleniu przewidywanych C_{max} i AUC wskazują na bardziej konserwatywne podejście, ponieważ dla osób z ciężką niewydolnością nerek przyjęto wyższe wartości szacunkowe. Z uwagi na to, że przewidywane stężenia szczytowe w tej grupie wydają się być zbliżone do dolnej granicy zakresu dla osób z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min, oraz że podana będzie tylko pojedyncza dawka, można mieć pewność co do stosowności proponowanych schematów. Przewiduje się, że współczynniki zmienności farmakokinetycznej (% CV) dla C_{max} i AUC będą zbliżone w przypadku różnych dawek i stopni nasilenia zaburzeń czynności nerek.

CHMP zauważył, że sugerowana redukcja dawki przy zaburzeniach czynności nerek w leczeniu opryszczki wargowej różni się nieco w porównaniu z innymi wskazaniami, gdyż zaleca się zmniejszenie dawki o połowę już przy klirensie kreatyniny 30-49 ml/min, niezależnie od tego, że dawka już jest stosunkowo niska. Dla innych wskazań, gdzie normalna dawka mieści się w niższym zakresie przy zaburzeniach czynności nerek, nie zaleca się zmniejszania dawki zanim klirens kreatyniny nie osiągnie poniżej 30 ml/min, jako że przy tych poziomach ekspozycji spodziewany wzrost ekspozycji przy klirensie kreatyniny 30-49 ml/min nie jest uważany za istotne zagrożenie bezpieczeństwa.

CHMP zalecił uzasadnienie dawek proponowanych w leczeniu opryszczki wargowej z powodu obaw, że zmniejszenie dawki już przy klirensie kreatyniny 49 ml/min może doprowadzić do niedostatecznej ekspozycji. Przedstawione dane wzorcowe wskazują jednak, że C_{max} (uważane za istotne w krótkoterminowym leczeniu opryszczki wargowej) i AUC będą nadal wystarczające w grupie z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min. Należy mieć na uwadze, że modele opierają się na pewnych niezbyt silnych zależnościach, np. C_{max} jako funkcja klirensu kreatyniny. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę względnie łagodny charakter wskazania, można uznać, że konserwatywne podejście jest odpowiednie dla zmniejszenia potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa.

Osoby z upośledzoną odpornością

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że u osób z upośledzoną odpornością zaleca się zazwyczaj wyższe dawki walacyklowiru niż u osób z prawidłową odpornością w powszechnych wskazaniach. Na wniosek CHMP podmiot odpowiedzialny ponownie rozważył stosowanie walacyklowiru w leczeniu półpaśca u pacjentów z upośledzoną odpornością i ponownie ocenił wytyczne dotyczące leczenia. W wytycznych francuskich zaleca się stosowanie walacyklowiru w dawce 1000 mg 3 razy na dobę z dokładnym monitorowaniem [Yeni, 2008]. Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (ang. Infectious Disease Society of America, IDSA) zaleca stosowanie walacyklowiru w dawce 1000 mg trzy razy na dobę [Dworkin, 2007], natomiast ECIL (European Conference on Infections in Leukemia – europejska konferencja dotycząca zakażeń w przebiegu białaczki) zaleca takie samo dawkowanie walacyklowiru przez co najmniej 7 dni [Styczynski, 2009].

CDC radzi niezwłoczne włączenie leczenia przeciwwirusowego u wszystkich pacjentów z upośledzoną odpornością dotkniętych chorobą półpaśca w ciągu 1 tygodnia od wystąpienia wysypki lub w jakimkolwiek czasie przed całkowitym pokryciem się strupem zmian skórnych. U pacjentów zakażonych wirusem HIV w przypadku ostrych zlokalizowanych dermatologicznych zmian półpaścowych zalecaną opcją leczenia jest stosowanie walacyklowiru w dawce 1000 mg trzy razy na dobę przez 7-10 dni. Jeśli zmiany skórne są rozległe lub jeśli podejrzewa się zajęcie narządów wewnętrznych, należy rozpocząć dożylnie stosowanie acyklowiru i kontynuować je do czasu uzyskania wyraźnej poprawy klinicznej [Balfour, 1983]. Przejście z acyklowiru stosowanego dożylnie na doustne leczenie przeciwwirusowe (w celu ukończenia 10-14 dniowego okresu leczenia) jest zasadne, kiedy nie powstają już nowe wykwity skórne oraz ustępują objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia VZV [CDC, 2009].

CHMP przyjął sformułowanie i zaakceptował dawkowanie 1000 mg trzy razy na dobę.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W niektórych państwach członkowskich zamieszczono dodatkowe przeciwwskazania w przypadku ciąży i laktacji. W niektórych państwach członkowskich zamieszczono dodatkowe przeciwwskazanie dotyczące wirusów opornych na acyklowir.

Podmiot odpowiedzialny zachował odpowiednie zdanie ostrzegawcze w punkcie 4.6 „Ciąża i laktacja” w ujednoliconej ChPL w Europie. Podmiot odpowiedzialny uważał, że stosowanie walacyklowiru w ciąży nie powinno być przeciwwskazane.

CHMP przyjął propozycje podmiotu odpowiedzialnego, uznając ją za zgodną z obecnie stosowanymi wytycznymi i właściwie odzwierciedlającą dostępne dane.

CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby w punkcie 4.3 nie zamieszczać informacji dotyczących oporności wirusów. Przypadek oporności wirusów różni się od sytuacji, w której lek nie może być stosowany z przyczyn bezpieczeństwa, toteż należy wprowadzić rozróżnienie między zagrożeniem bezpieczeństwa a zmniejszoną skutecznością.

CHMP zaakceptował także przeciwwskazania dotyczące nadwrażliwości na ACV, VACV lub preparaty VACV.

Punkt 4.6 Cięża

Poziom informacji różni się w państwach członkowskich. Przedstawione są podobnego typu dane, jednak różnią się one istotnie na poziomie rzeczywistych szczegółów. Różne są także zalecenia dotyczące stosowania.

Ocena korzyści i ryzyka stosowania walacyklowiru w poszczególnych wskazaniach oraz w indywidualnych przypadkach kobiet w ciąży lub karmiących piersią mieści się w zakresie kompetencji lekarza prowadzącego.

CHMP zaakceptował propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby zapisać w tym punkcie, że walacyklowir należy stosować w czasie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Zgodnie z zaleceniem, podmiot odpowiedzialny dokonał przeglądu dostępnych danych od momentu zamknięcia rejestru ciąż. Ponadto podmiot odpowiedzialny ocenił dostępne raporty dotyczące ciąż i ich wyników dostępne w ogólnodostępnej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Trudno jest określić ilościowo rozmiary ekspozycji w tej populacji. Analiza opublikowanego piśmiennictwa nie wskazała na nowe istotne zagrożenia bezpieczeństwa dzieci i matek. Istotny odsetek anomalii wrodzonych opisanych w piśmiennictwie był zgodny z odsetkiem znanych działań niepożądanych u płodu wywołanych wewnątrzmacicznym zakażeniem CMV.

CHMP zaakceptował nową propozycję. Zalecono jednak wprowadzenie pomniejszych zmian w treści, np.: jako że liczba doświadczeń zebranych w odniesieniu do stosowania walacyklowiru i acyklowiru u kobiet w ciąży została określona ilościowo (odpowiednio jako ograniczona lub umiarkowana), w celu zilustrowania dostępnych danych zamieszczono odpowiednie liczby z końcowego raportu badania na podstawie rejestru ciąż.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o uzasadnienie wszystkich związanych z propozycją częstości występowania oraz o przedstawienie poprawionego punktu 4.8 z odpowiednimi danymi na jej poparcie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL.

Zalecono podmiotowi odpowiedzialnemu uwzględnienie zdarzeń niepożądanych niezależnie od ich istotności statystycznej.

Zgodnie z powyższym podmiot odpowiedzialny poprawił punkt 4.8. Zgodnie z zaleceniami, w przypadku zdarzeń niepożądanych określonych na podstawie spontanicznych zgłoszeń, częstość ich występowania jest określana jako „nieznana”. W przypadku zdarzeń niepożądanych wykrytych

podczas badań klinicznych, kategorie częstości występowania zostały oznaczone na podstawie ogólnej częstości występowania obserwowanej podczas badań klinicznych.

W odpowiedzi na zalecenie CHMP podmiot odpowiedzialny zamieścił w punkcie 4.8 informację wstępną wyjaśniającą liczebność próby/ekspozycję w badaniach klinicznych. Liczebność próby w bazie badań klinicznych jest oparta na danych zebranych z badań podstawowych dotyczących oceny walacyklowiru w czterech różnych wskazaniach. Badania te wybrano jako najbardziej reprezentatywne dla profilu bezpieczeństwa w ogólnej populacji narażonej na walacyklowir i obejmowały około 5855 osób. U wymienionych 5855 osób stosowano następująco: leczenie półpaśca (n=967); leczenie opryszczki narządów płciowych (n=1160 wysoka dawka i n=1203 niska dawka); supresja zakażenia opryszczką narządów płciowych (n=1009 wysoka dawka i n=269 niska dawka); leczenie opryszczki wargowej (n=609 wysoka dawka i n=638 niska dawka).

Zgodnie z zaleceniem podmiot odpowiedzialny ocenił ponownie kategorie częstości występowania działań niepożądanych dla działań stwierdzonych na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu z uwzględnieniem poprawionych wytycznych ChPL.

Podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że baza wyników badań klinicznych złożona z zebranych wyników badań klinicznych dla czterech wskazań, jak opisano powyżej, została wykorzystana do ponownego określenia częstości występowania działań niepożądanych wykrytych po wprowadzeniu do obrotu.

Wybór badań włączonych do tej bazy wyników badań klinicznych odzwierciedla profil bezpieczeństwa produktu dla ogólnej populacji narażonej na walacyklowir.

W dokumencie odpowiedzi podmiot odpowiedzialny przedstawił w tabeli ponownie obliczone częstości występowania działań niepożądanych dla działań niepożądanych wykrytych w okresie po wprowadzeniu do obrotu oraz analizy na poparcie tych wyników. W sytuacjach, gdy częstość występowania różniła się pomiędzy badaniami, przyjęto najbardziej konserwatywne podejście, tj. kategorię częstości występowania ustalono na podstawie wyższej częstości występowania.

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie szacunkowej oceny częstości występowania oporności u osób z prawidłową odpornością oraz u osób z upośledzoną odpornością podczas badań klinicznych w celu odniesienia jej do danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania opornego na acyklowir HSV pozostała na niskim i stałym poziomie, pomimo wzrastającego stosowania klinicznego leków przeciwwirusowych przeciwko wirusom opryszczki na przestrzeni prawie trzydziestu lat. Unikalne skojarzenie czynników związanych z wirusem, gospodarzem i lekiem stanowi wyjaśnienie, dlaczego nie doszło do rozwoju oporności w ogólnej populacji, a także dlaczego mało prawdopodobne jest, by stosowanie walacyklowiru zwiększyło częstość występowania HSV opornych na acyklowir.

Oporność HSV na acyklowir, aktywny metabolit walacyklowiru, w ocenie za pomocą testu PRNT oszacowano na mniej niż 1% u osób z prawidłową odpornością i około 5-6% u osób z upośledzoną odpornością. Dane te zapewniają, że ustalony profil korzyści do ryzyka walacyklowiru nie osłabia się wskutek możliwości rozwoju oporności.

Częstość występowania oporności na acyklowir jest stała, nie zmieniła się na przestrzeni blisko trzech dziesięcioleci, odkąd acyklowir jest dostępny w obrocie, i nie różni się pomiędzy leczonymi pacjentami i osobami nieleczonymi.

CHMP uznał, że podmiot odpowiedzialny przedstawił wyczerpujące sprawozdanie dotyczące częstości występowania oporności u osób z prawidłową i upośledzoną odpornością podczas badań klinicznych.

Podsumowując, rozpowszechnienie HSV opornych na acyklowir nie zmieniło się istotnie w czasie trzech ostatnich dziesięcioleci. Oporność HSV u osób z prawidłową odpornością jest niska: poniżej 1%, a u osób z upośledzoną odpornością sięga w przybliżeniu 5-6%, który to stopień oporności również jest uznawany za niski. Te obserwacje potwierdzają bezpieczeństwo leczenia HSV w obu grupach pacjentów, chociaż możliwość zwiększenia się oporności powinna być stale monitorowana.

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

CHMP wyraził zgodę na zamieszczenie w tym punkcie informacji, że walacyklowir zmniejsza ryzyko transmisji opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych z prawidłową odpornością, kiedy jest stosowany w leczeniu supresyjnym oraz jednocześnie z zabezpieczeniem podczas stosunku seksualnego.

Powodzenie chemioterapii lub transplantacji jest często utrudnione przez rozwój zakażenia w okresie obniżonej odporności po leczeniu lub zabiegu chirurgicznym, kiedy to reaktywacja uśpionych wirusów jest szczególnie częsta (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

CHMP zwrócił uwagę, że badania potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie walacyklowiru przeprowadzono tylko u pacjentów zakażonych wirusem HIV, a w szczególności w przypadku tych, u których nie stwierdzano ciężkiego niedoboru limfocytów CD4. Walacyklowir okazał się jednakże skuteczny w leczeniu opryszczki wargowej, zapalenia błon śluzowych w przebiegu chemioterapii lub radioterapii, reaktywacji HSV przy ponownym zakażeniu oraz opryszczki gladiatorów.

Pozostałe punkty ChPL

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o ocenę wszystkich pozostałych punktów zatwierdzonych na szczeblach krajowych ChPL ujednoczonych w UE i zasugerowanie odpowiednich zmian w ich tekście w przypadku wystąpienia rozbieżności.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję ujednoczenia ChPL dla walacyklowiru z uwzględnieniem wszystkich postaci farmaceutycznych i wszystkich dawek zatwierdzonych obecnie w co najmniej jednym państwie członkowskim UE. Przedstawiono szczegółową dokumentację uwzględniającą aktualne dane.

CHMP uznał odpowiedzi i uzasadnienie przedstawione przez podmiot odpowiedzialny za zadowalające.

Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego ujednoczono także moduł jakości.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;

- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III, w odniesieniu do preparatu Valtrex pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 250 mg, tabletki powlekane
Valtrexi nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 500 mg, tabletki powlekane
Valtrexi nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 1000 mg, tabletki powlekane

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 250 mg walacyklowiru
Każda tabletkę zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 500 mg walacyklowiru
Każda tabletkę zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 1000 mg walacyklowiru

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

250 mg tabletkę

Białe, obustronnie wypukłe tabletkę o wydłużonym kształcie, z białym lub prawie białym rdzeniem i oznaczone po jednej stronie „GX CE7”niebieskim tuszem.

500 mg tabletkę

Białe, obustronnie wypukłe tabletkę o wydłużonym kształcie, z białym lub prawie białym rdzeniem i z napisem „GX CF1”, wytłoczonym po jednej stronie.

1000 mg tabletkę

Białe, obustronnie wypukłe tabletkę o wydłużonym kształcie, z białym lub prawie białym rdzeniem, z częściową kreską dzielącą po obu stronach i oznaczone po jednej stronie „GX CF2”niebieskim tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec

Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca i półpaśca ocznego u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością (patrz punkt 4.4).

Valtrex jest wskazany w leczeniu półpaśca u pacjentów dorosłych z odpornością osłabioną w stopniu lekkim lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4).

Zakażenia wirusem opryszczki (HSV)

Valtrex jest wskazany

- w leczeniu i ograniczaniu zakażeń skóry i błon śluzowych, wywołanych wirusem opryszczki zwykłej (HSV), w tym:
 - w leczeniu pierwszego wystąpienia i nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością

- leczeniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
- hamowaniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
- w leczeniu i zapobieganiu nawrotom półpaśca ocznego (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem zakażonych wirusem HSV pacjentów z odpornością osłabioną z przyczyn innych niż zakażenie wirusem HIV (patrz punkt 5.1).

Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV)

Valtrex jest wskazany w zapobieganiu zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej występującej po przeszczepianiu narządów u dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec i półpasiec oczny

Należy poradzić pacjentowi, aby rozpoczął stosowanie leku jak najszybciej po rozpoznaniu półpaśca. Brak danych dotyczących leczenia rozpoczętego po czasie dłuższym niż 72 godziny od wystąpienia wysypki półpaścowej.

Dorośli z prawidłową odpornością

Dawka u pacjentów z prawidłową odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez 7 dni. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

Dorośli z osłabioną odpornością

Dawka u pacjentów z osłabioną odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez co najmniej 7 dni oraz przez 2 dni po przekształceniu się zmian w strupki. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

U pacjentów z osłabioną odpornością leczenie przeciwwirusowe zaleca się, jeśli upłynął nie więcej niż tydzień od pojawienia się pęcherzyków lub w dowolnym momencie przed całkowitym przekształceniem się zmian w strupki.

Leczenie zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV) u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat) z prawidłową odpornością

Dawka produktu Valtrex wynosi 500 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1000 mg). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

W nawrotach opryszczki leczenie należy kontynuować przez 3 do 5 dni. W leczeniu pierwszego wystąpienia zakażenia, które może mieć cięższy przebieg, może być konieczne wydłużenie okresu podawania leku do 10 dni. Podawanie leku należy rozpocząć jak najwcześniej. W leczeniu nawrotów opryszczki zwykłej najkorzystniejsze jest rozpoczęcie podawania leku w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów. Valtrex może zapobiegać rozwinięciu się zmian, w przypadku zastosowania go zaraz po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów w nawrotach opryszczki zwykłej.

Opryszczka wargowa

W opryszczce wargowej walacyklowir w dawce 2000 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień stanowi skuteczne leczenie u dorosłych i młodzieży. Drugą dawkę należy przyjąć około 12 godzin (nie wcześniej niż 6 godzin) po przyjęciu pierwszej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). W przypadku opisanego schematu dawkowania leczenie nie powinno trwać dłużej niż 1 dzień, ponieważ nie wykazano dodatkowych

korzyści klinicznych z jego wydłużenia. Leczenie należy rozpocząć z chwilą pojawienia się najwcześniejszych objawów (mrowienie, świąd lub pieczenie).

Dorośli z osłabioną odpornością

W leczeniu opryszczki u dorosłych z osłabioną odpornością stosuje się dawkę 1000 mg dwa razy na dobę przez minimum 5 dni, na podstawie oceny ciężkości stanu klinicznego i oceny stanu odporności. W leczeniu opryszczki występującej po raz pierwszy, która może mieć cięższy przebieg, może być konieczne przedłużenie leczenia do dziesięciu dni. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Aby uzyskać największą korzyść kliniczną leczenie należy rozpocząć w ciągu 48 godzin. Zaleca się ścisłą kontrolę ewolucji zmian.

Zapobieganie nawrotom opryszczki zwykłej u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat) z prawidłową odpornością

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 500 mg podawane raz na dobę. Niektórzy pacjenci z bardzo częstymi nawrotami (≥ 10 zakażeń rocznie bez leczenia) mogą uzyskać dodatkową korzyść, jeśli stosują dawkę dobową 500 mg w dwóch dawkach podzielonych (250 mg dwa razy na dobę). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Leczenie należy zweryfikować po 6–12 miesiącach.

Dorośli z osłabioną odpornością

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Leczenie należy zweryfikować po 6–12 miesiącach.

Zapobieganie zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat)

Dawka produktu leczniczego Valtrex wynosi 2000 mg cztery razy na dobę. Stosowanie produktu leczniczego należy rozpocząć jak najszybciej po przeszczepieniu. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

Czas trwania terapii to zazwyczaj 90 dni, ale u pacjentów wysokiego ryzyka może być konieczność jej wydłużenia.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Skuteczność produktu leczniczego Valtrex u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie została oceniona.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz: Zaburzenia czynności nerek). Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Valtrex u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta. Dawkę produktu leczniczego Valtrex należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak przedstawiono w tabeli 1 poniżej.

U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej Valtrex należy podawać po zakończeniu zabiegu hemodializy. Należy regularnie kontrolować klirens kreatyniny, szczególnie w okresach, kiedy czynność nerek ulega szybkiej zmianie, np. natychmiast po przeszczepieniu lub stentowaniu tętnic nerkowych. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie produktu leczniczego Valtrex.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania z zastosowaniem dawki 1000 mg walacyklowiru wykazały, że u dorosłych pacjentów z marskością wątroby niewielkiego lub umiarkowanego stopnia (tzn. gdy zachowane są procesy biosyntezy wątrobowych), modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u dorosłych pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby (tzn. gdy procesy biosyntezy wątrobowych są upośledzone oraz z udokumentowanym przebiegiem wrotno-systemowym), nie wskazują na konieczność modyfikacji dawkowania; jednakże doświadczenie kliniczne w tym zakresie jest ograniczone. Dla większych dawek (4000 mg lub więcej na dobę), patrz punkt 4.4.

Tabela 1: DOSTOSOWANIE DAWKOWANIA U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK

Wskazanie terapeutyczne	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie walacyklowiru ^a
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV)		
<i>Leczenie półpaśca</i> dorośli pacjenci z zaburzeniami i bez zaburzeń odporności	≥50 30 do 49 10 do 29 <10	1000 mg trzy razy na dobę 1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę 500 mg raz na dobę
Zakażenie wirusem opryszczki (HSV)		
<i>Leczenie opryszczki</i>		
- dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności	≥30 <30	500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę
- dorośli z osłabioną odpornością	≥30 <30	1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę
<i>Leczenie opryszczki wargowej u dorosłych i młodzieży bez zaburzeń odporności (alternatywny schemat 1-dniowy)</i>	≥50 30 do 49 10 do 29 <10	2000 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 1000 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 500 mg dwukrotnie w ciągu 1 doby 500 mg pojedyncza dawka
<i>Zapobieganie nawrotowi opryszczki</i>		
- dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności	≥ 30 < 30	500 mg raz na dobę ^b 250 mg raz na dobę
- dorośli z osłabioną odpornością	≥ 30 < 30	500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę
Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV)		
<i>Zapobieganie cytomegalii u dorosłych i młodzieży – biorców przeszczepów</i>	≥75 50 do <75 25 do <50 10 do <25 <10 lub pacjenci dializowani	2000 mg cztery razy na dobę 1500 mg cztery razy na dobę 1500 mg trzy razy na dobę 1500 mg dwa razy na dobę 1500 mg raz na dobę

^a U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej dawkę produktu Valtrex należy podać po wykonaniu zabiegu w dniu hemodializy.

^b W zapobieganiu nawrotom zakażenia HSV u pacjentów bez zaburzeń odporności z ≥10 nawrotami w ciągu roku lepsze wyniki można uzyskać stosując dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walacyklowir lub acyklowir lub którąkolwiek z substancji pomocniczych leku (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stan nawodnienia

Należy zapewnić przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów przez pacjentów z ryzykiem odwodnienia, szczególnie w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku

Acyklowir jest usuwany z organizmu przez nerki. Z tego względu dawkę walacyklowiru należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest większe, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki walacyklowiru w tej grupie pacjentów.

Zarówno pacjenci w podeszłym wieku, jak i z zaburzeniami czynności nerek, narażeni są na zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego. Należy ich uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia takich działań. W zgłoszonych przypadkach działania te zasadniczo ustępowały po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Zastosowanie większych dawek walacyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i po przeszczepieniu wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące zastosowania dawek walacyklowiru (równych lub większych niż 4000 mg na dobę) u pacjentów z chorobami wątroby. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z walacyklowirem po przeszczepieniu wątroby i dlatego należy zachować ostrożność stosując u tych pacjentów dawki większe niż 4000 mg na dobę.

Zastosowanie w leczeniu półpaśca

Należy wnikliwie obserwować odpowiedź kliniczną, szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością. Należy rozważyć zastosowanie dożylnego leczenia przeciwwirusowego, gdy odpowiedź na doustne leczenie przeciwwirusowe jest niewystarczająca.

U pacjentów z półpaścem powikłanym, w tym ze zmianami narządowymi, zmianami rozsianymi, neuropatiami ruchowymi, zapaleniem mózgu i powikłaniami mózgowo-naczyniowymi należy stosować dożylnie leczenie przeciwwirusowe.

Ponadto pacjenci z osłabioną odpornością z półpaścem ocznym lub z dużym ryzykiem rozsiewu choroby i zajęcia narządów wewnętrznych powinni otrzymywać leczenie dożylnie.

Przeniesienie opryszczki narządów płciowych

Należy pouczyć pacjenta, aby unikał kontaktów seksualnych, kiedy objawy są obecne, nawet jeśli została rozpoczęta terapia lekiem przeciwwirusowym. Podczas zapobiegawczego stosowania leku przeciwwirusowego częstość rozprzestrzeniania wirusa jest istotnie zmniejszona; niemniej przeniesienie zakażenia nadal jest możliwe. Dlatego, oprócz terapii walacyklowirem, zalecane jest, aby pacjent stosował bezpieczniejsze zachowania seksualne.

Stosowanie w zakażeniach oczu wirusem HSV

Należy u tych pacjentów ściśle kontrolować reakcję kliniczną na leczenie. Należy rozważyć dożylnie leczenie przeciwwirusowe, jeśli uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na leczenie doustne jest mało prawdopodobne.

Stosowanie w zakażeniach wirusem CMV

Dane dotyczące skuteczności walacyklowiru uzyskane od pacjentów po przeszczepach (~200) z dużym ryzykiem wystąpienia cytomegalii (tj. dawca z wykrywalnymi przeciwciałami przeciw CMV - biorca bez wykrywalnych przeciwciał przeciw CMV lub zastosowanie terapii globuliną antytymocytową) wskazują, że walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względu bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru.

Podczas stosowania dużych dawek walacyklowiru, takich jak w zapobieganiu cytomegalii, działania niepożądane, w tym nieprawidłowości OUN, mogą występować z częstością większą niż podczas podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach (patrz punkt 4.8). U pacjenta należy uważnie obserwować stan czynności nerek i odpowiednio zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie z walacyklowirem produkty lecznicze nefrotoksyczne, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W razie konieczności należy zapewnić odpowiednią kontrolę czynności nerek. Dotyczy to stosowania jednocześnie z aminoglikozydami, organicznymi związkami platyny, jodowanymi środkami cieniującymi, metotreksatem, pentamidyną, foskarnetem, cyklosporyną i takrolimusem.

Acyklowir jest usuwany głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez mechanizm aktywnego wydzielenia cewkowego. Po podaniu 1000 mg walacyklowiru cymetydyna i probenecyd zmniejszają nerkowy klirens acyklowiru i zwiększają AUC acyklowiru odpowiednio o ok. 25% i 45% poprzez hamowanie aktywnego wydzielenia acyklowiru w cewkach nerkowych. Cymetydyna i probenecyd stosowane jednocześnie z walacyklowirem zwiększały AUC acyklowiru o ok. 65%. Inne produkty lecznicze (w tym np. tenofowir), hamujące lub konkurujące z nim o aktywne wydzielenie cewkowe, przyjmowane jednocześnie z walacyklowirem, mogą zwiększać osoczowe stężenie acyklowiru. Podobnie, podanie walacyklowiru może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia jednocześnie podawanych leków.

U pacjentów narażonych na większe stężenia acyklowiru pochodzącego z walacyklowiru (np. w dawkach stosowanych w leczeniu półpaśca lub zapobieganiu CMV) należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które hamują aktywne wydzielenie w cewkach nerkowych.

Podczas jednoczesnego podawania acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządów, obserwowano zwiększenie AUC tych leków. Nie obserwowano zmian maksymalnych stężeń ani AUC po jednoczesnym podaniu walacyklowiru i mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom. Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania tych leków są ograniczone.

4.6 Płodność, ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania walacyklowiru w okresie ciąży, dostępne z rejestrów ciąż (dokumentujących wyniki narażenia kobiet w ciąży na walacyklowir lub na stosowany doustnie lub dożylnie acyklowir - aktywny metabolit walacyklowiru; 111 i 1246 przypadków, odpowiednio 29 i 756 narażonych w pierwszym trymestrze ciąży) i doświadczenie po wprowadzeniu produktu na rynek, nie wskazują na teratogenność lub toksyczność w okresie płodowym lub noworodkowym. Badania na zwierzętach nie wykazują toksycznego wpływu walacyklowiru na płodność (patrz punkt 5.3). Walacyklowir można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści z leczenia przeważają potencjalne zagrożenie.

Karmienie piersią

Acyklowir, główny metabolit walacyklowiru przenika do mleka kobiecego. Jednakże po zastosowaniu walacyklowiru w dawkach terapeutycznych, oddziaływanie na karmione piersią noworodki lub niemowlęta nie jest spodziewane, ponieważ dawka przyjęta przez dziecko jest mniejsza niż 2% dożylnej dawki terapeutycznej acyklowiru stosowanej w leczeniu opryszczki noworodków (patrz punkt 5.2). Walacyklowir należy stosować ostrożnie w czasie karmienia piersią i tylko wtedy, gdy istnieje kliniczne wskazanie do stosowania.

Płodność

Walacyklowir podawany doustnie szczurom, nie wpływał na ich płodność. Po pozajelitowym podaniu dużych dawek acyklowiru szczurom i psom obserwowano atrofię jąder i aspermatogenezę. U ludzi nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na płodność, ale u 20 pacjentów, którym podawano doustnie acyklowir, w dawkach od 400 mg do 1000 mg na dobę przez okres do 6 miesięcy, nie obserwowano wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych produktu leczniczego Valtrex. Ponadto należy pamiętać, że na podstawie danych farmakologicznych, dotyczących samej substancji czynnej, nie sposób przewidzieć wpływu na powyższe rodzaje aktywności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, zgłaszane w przynajmniej jednym ze wskazań u pacjentów, stosujących Valtrex w badaniach klinicznych, to ból głowy i nudności. Cięższe działania niepożądane, takie jak zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, ostra niewydolność nerek i zaburzenia neurologiczne są omówione w szczegółach w innych częściach tej charakterystyki.

Działania niepożądane są wymienione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często	$\geq 1/10$,
często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
rzadko	$\geq 1/10\ 000$, do $< 1/1000$,
bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$.

Badania kliniczne wykorzystano do przyporządkowania kategorii częstości poszczególnym działaniom niepożądanym, jeśli w badaniu wykazano ich związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem walacyklowiru.

Dla działań niepożądanych uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek, lecz nie obserwowanych w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości stanowiła najbardziej konserwatywna wartość szacunkowa („reguła trzech”). Dla działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walacyklowiru, uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek i obserwowanych także w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości stanowiła częstość występowania w badaniach klinicznych. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z badań klinicznych, została utworzona na podstawie obserwacji 5855 uczestników narażonych na walacyklowir w badaniach klinicznych obejmujących liczne wskazania (leczenie półpaśca, leczenie i zapobieganie opryszczce narządów płciowych oraz leczenie opryszczki wargowej).

Dane z badań klinicznych

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynekZaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, małopłytkowość.
Leukopenię obserwowano głównie u pacjentów z osłabioną odpornością.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy.
Niezbyt często: dezorientacja, omamy, zaburzona świadomość, drżenia, pobudzenie.
Rzadko: ataksja, zaburzenia mowy, drgawki, encefalopatia, śpiączka, objawy psychiatryczne.

Zaburzenia neurologiczne, czasami ciężkie, mogą być związane z encefalopatią i zalicza się do nich: dezorientację, pobudzenie, drgawki, omamy, śpiączkę. Powyższe reakcje są zasadniczo przemijające i zwykle obserwowane są u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4). U pacjentów po przeszczepieniu narządu, otrzymujących duże dawki produktu Valtrex (8000 mg na dobę) w zapobieganiu CMV, reakcje neurologiczne występują znacznie częściej niż podczas podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty, biegunka.
Niezbyt często: dolegliwości w obrębie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: przemijające zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby (np. bilirubina, enzymy wątrobowe).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, w tym spowodowana nadwrażliwością na światło, światł.
Niezbyt często: pokrzywka.
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: ból nerek.
Rzadko: zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących dawki większe niż zalecane).

Ból nerek może być związany z niewydolnością nerek.

Notowano także wytrącanie się kryształków acyklowiru wewnątrz cewek nerkowych. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta (patrz punkt 4.4).

Inne informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Obserwowano niewydolność nerek, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i małopłytkowość (czasami w połączeniu) u dorosłych pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności (zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV) otrzymujących w badaniach klinicznych duże dawki (8000 mg na dobę) walacyklowiru przez dłuższy czas. Te same objawy obserwowano także u pacjentów nieleczonych walacyklowirem, u których występowały te same choroby podstawowe lub schorzenia współistniejące.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

U pacjentów otrzymujących walacyklowir w dawkach większych niż terapeutyczne notowano ostrą niewydolność nerek oraz objawy neurologiczne, obejmujące splątanie, omamy, pobudzenie, zaburzenia świadomości i śpiączkę. Mogą także wystąpić nudności i wymioty. Konieczna jest ostrożność, aby nie dopuścić do niezamierzonego przedawkowania. Wiele ze zgłoszonych przypadków dotyczyło pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów w wieku podeszłym, wielokrotnie otrzymujących nadmierne dawki z powodu niezastosowania odpowiedniego zmniejszenia dawki.

Leczenie

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacznie zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi i dlatego też może być rozważana jako sposób postępowania w przypadku objawowego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AB11.

Mechanizm działania

Walacyklowir to L-walinowy ester acyklowiru, będącego analogiem nukleozydu purynowego (guaniny).

W organizmie człowieka walacyklowir szybko i niemal całkowicie ulega rozkładowi do acyklowiru i waliny, najprawdopodobniej z udziałem enzymu zwanego hydrolazą walacyklowiru.

Acyklowir wybiórczo hamuje namnażanie wirusów grupy *Herpes*, wykazując *in vitro* działanie na wirusy: opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*, HSV) typu 1 oraz typu 2, ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*, VZV), cytomegalii (CMV), Epsteina-Barr (EBV) oraz na ludzkiego wirusa *Herpes 6* (HHV-6). Po fosforylacji do czynnej postaci - trójfosforanu acyklowiru - lek hamuje syntezę DNA wirusów grupy *Herpes*.

W pierwszym etapie fosforylacji konieczny jest udział enzymu swoistego dla wirusa. W przypadku HSV, VZV oraz EBV enzymem tym jest wirusowa kinaza tymidynowa (TK), która znajduje się tylko w komórkach zakażonych przez wirusa. W przypadku CMV swoistość fosforylacji jest przynajmniej częściowo zapewniana przez fosfotransferazę, będącą produktem genu UL97. Konieczność aktywacji acyklowiru przez enzym swoisty dla wirusa, w dużym stopniu wyjaśnia wybiórcze działania leku.

Dokończenie procesu fosforylacji (przemiana z mono- w trójfosforan) dokonuje się dzięki kinazom komórkowym. Trójfosforan acyklowiru jest konkurencyjnym inhibitorem wirusowej polimerazy DNA, a wbudowanie do cząsteczki DNA tego analogu nukleozydu powoduje obligatoryjne zakończenie syntezy łańcucha, co hamuje syntezę wirusowego DNA, a tym samym namnażanie wirusa.

Działanie farmakodynamiczne

Oporność na acyklowir jest zwykle związana z fenotypem wirusa, cechującym się brakiem kinazy tymidynowej. Wirus taki ma nikłe szanse rozwoju w komórce naturalnego gospodarza. Rzadko opisywano zmniejszoną wrażliwość na acyklowir w wyniku nieznacznych zmian struktury wirusowej kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA. Zjadliwość (wirulentność) takich odmian jest podobna do zjadliwości szczepu dzikiego wirusa.

Badania szczepów wirusów HSV i VZV izolowanych od pacjentów, leczonych acyklowirem lub otrzymujących lek zapobiegawczo, wykazały, że u osób o prawidłowej odporności, szczepu o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir występują niezmiernie rzadko. Szczepu takie występują częściej u osób ze znacznie osłabioną odpornością, np. u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego, osób otrzymujących chemoterapię z powodu chorób nowotworowych lub zakażonych HIV.

Badania kliniczne

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Valtrex przyspiesza ustępowanie bólu: zmniejsza czas trwania i odsetek pacjentów z bólem, związanym z półpaścem, w tym z neuralgią ostrą i – u pacjentów w wieku powyżej 50 lat – także neuralgią popółpaścową. Valtrex zmniejsza ryzyko powikłań okulistycznych półpaśca ocznego.

Terapia dożylna jest zasadniczo uważana za standardową w leczeniu półpaśca u pacjentów z osłabioną odpornością, niemniej nieliczne dane wskazują, że stosowanie walacyklowiru w leczeniu zakażenia wirusem VZV (półpaśca) u wybranych pacjentów z osłabioną odpornością, w tym pacjentów z nowotworem narządów litych, HIV, chorobą autoimmunologiczną, chłoniakiem, białaczką i po przeszczepieniu komórek macierzystych może przynieść korzyści kliniczne.

Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

Walacyklowir w zakażeniu HSV struktur oka należy podawać zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi.

Badania z zastosowaniem walacyklowiru w leczeniu i ograniczaniu opryszczki narządów płciowych wykonano u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HSV z medianą ilości komórek CD4 >100/mm³. Walacyklowir w dawce 500 mg dwa razy na dobę był skuteczniejszy w zapobieganiu objawowemu nawrotom zakażenia niż w dawce 1000 mg raz na dobę. Walacyklowir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę w leczeniu nawrotów był z kolei porównywalnie skuteczny jak acyklowir doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę. Walacyklowir nie był badany u pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności.

Potwierdzono także skuteczność walacyklowiru w leczeniu innych zakażeń skóry wywołanych wirusem HSV. Wykazano skuteczność walacyklowiru w leczeniu opryszczki wargowej, zapalenia błony śluzowej w przebiegu chemio- i radioterapii, nawrotów zakażenia HSV po zabiegach kosmetycznych i *opryszczki gladiatorów*. Z doświadczeń, dotyczących stosowania acyklowiru w przeszłości, wynika, że skuteczność walacyklowiru jest podobna do skuteczności acyklowiru w leczeniu rumienia wielopostaciowego, wyprysku opryszczkowego i zanokcicy opryszczkowej.

Dowiedziano, że stosowany zapobiegawczo walacyklowir, jednocześnie z bezpieczniejszymi zachowaniami seksualnymi zmniejsza ryzyko przeniesienia opryszczki narządów płciowych u dorosłych z prawidłową odpornością. Podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo zostało przeprowadzone z udziałem 1484 par heteroseksualnych z prawidłową odpornością niezgodnych co do zakażenia HSV-2. Wyniki wskazywały na znaczące ograniczenie ryzyka przeniesienia zakażenia 75% (objawy nabycia HSV-2), 50% (serokonwersji HSV-2) i 48% (całkowitego nabycia HSV-2) dla walacyklowiru w porównaniu z placebo. W analizie subpopulacji z udziałem osobników rozsiewających wirusa, walacyklowir znacząco zmniejszał rozsiewanie o 73% w porównaniu do placebo (aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące zmniejszenia przeniesienia wirusa, patrz punkt 4.4).

Zakażenia wirusem cytomegalii (patrz punkt 4.4)

Zapobieganie zakażeniu CMV za pomocą walacyklowiru u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów (nerki, serce) zmniejsza częstość ostrego odrzucenia przeszczepu, wystąpienia zakażeń oportunistycznych i innych zakażeń wirusami grupy *Herpes* (HSV, VZV).

Nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze w stosunku do walgancyklowiru, umożliwiające określenie optymalnego rodzaju terapii u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Walacyklowir jest prolekiem acyklowiru. Biodostępność acyklowiru z walacyklowiru jest około 3,3 do 5,5-krotnie większa niż obserwowana dawniej po doustnym podaniu acyklowiru. Po podaniu doustnym walacyklowir wchłania się dobrze i szybko oraz niemal całkowicie ulega przekształceniu do acyklowiru i waliny. To przekształcenie zachodzi prawdopodobnie za pośrednictwem enzymu, wyizolowanego z ludzkiej wątroby, zwanego hydrolazą walacyklowiru. Po podaniu walacyklowiru w dawce 1000 mg, biodostępność acyklowiru wynosi 54% i nie zmienia się podczas przyjmowania leku wraz z pokarmem. Farmakokinetyka walacyklowiru nie jest proporcjonalna do dawki. Szybkość i stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem dawki, dając w konsekwencji mniej niż proporcjonalny wzrost C_{max} w zakresie dawek terapeutycznych i zmniejszoną biodostępność w zakresie dawek powyżej 500 mg. Przybliżone parametry farmakokinetyczne acyklowiru po podaniu pojedynczej dawki od 250 do 2000 mg walacyklowiru zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr farmakokinetyczny acyklowiru		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogramy/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	godziny (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h·mikrogramy/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = stężenie maksymalne; T_{max} = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu. Wartości C_{max} i AUC oznaczają średnią ± odchylenie standardowe. Wartości T_{max} oznaczają medianę i zakres.

Maksymalne stężenie niezmienionego walacyklowiru w osoczu wynosi tylko 4% maksymalnego stężenia acyklowiru i występuje zazwyczaj 30-100 min po podaniu leku, a po trzech godzinach jest nieoznaczalne. Profil farmakokinetyczny walacyklowiru i acyklowiru jest podobny po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym. Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem opryszczki zwykłej i HIV nie zmienia w sposób istotny parametrów farmakokinetycznych walacyklowiru i acyklowiru po podaniu doustnym walacyklowiru w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi. U biorców przeszczepów, przyjmujących walacyklowir w dawce 2000 mg 4 razy na dobę, maksymalne stężenie acyklowiru jest podobne lub większe od stwierdzanego u zdrowych ochotników, otrzymujących taką samą dawkę. Wyliczone dobowe AUC są istotnie większe.

Dystrybucja

Wiązanie walacyklowiru z białkami osocza jest bardzo słabe (15%). Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), określone jako stosunek AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu, nie zależy od czynności nerek i wynosiło około 25% dla acyklowiru i metabolitu 8-OH-ACV oraz około 2,5% dla metabolitu CMMG.

Metabolizm

Po podaniu doustnym walacyklowir jest przekształcany w acyklowir i L-walinę w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia w jelitach lub wątrobie. Acyklowir jest przekształcany w małym stopniu do metabolitów 9(karboksymetoksy)metyloguaniny (CMMG) za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej i do 8-hydroksy-acyklowiru (8-OH-ACV) za pośrednictwem oksydazy aldehydowej. Około 88% całkowitego osoczowego narażenia jest związane z acyklowirem, 11% z CMMG i 1% z 8-OH-ACV. Ani walacyklowir ani acyklowir nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450.

Wydalanie

Walacyklowir jest wydalany z moczem, głównie jako acyklowir (ponad 80% dawki) oraz jako metabolit CMMG (około 14% dawki). Metabolit 8-OH-ACV jest wykrywany w moczu jedynie w małych ilościach (<2% dawki). Mniej niż 1% przyjętej dawki walacyklowiru jest wykrywane w moczu w postaci niezmienionej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z osocza, zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym, wynosi około 3 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie acyklowiru zależy od czynności nerek, a narażenie na acyklowir zwiększa się ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, średni okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji po podaniu walacyklowiru wynosi około 14 godzin, w porównaniu do 3 godzin w przypadku prawidłowej czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Narażenie na acyklowir i jego metabolity: CMMG i 8-OH-ACV w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) były oceniane w stanie stacjonarnym po wielokrotnym podaniu walacyklowiru u 6 uczestników z prawidłową czynnością nerek (średni klirens kreatyniny 111 ml/min, zakres 91-144 ml/min), którym podawano 2000 mg co 6 godzin i u 3 uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (średni klirens kreatyniny 26 ml/min, zakres 17-31 ml/min), którym podawano 1500 mg co 12 godzin. Zarówno w osoczu jak i w CSF stężenia acyklowiru, CMMG i 8-OH-ACV były średnio odpowiednio 2, 4 i 5-6-krotnie większe u osób ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do oznaczanych u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazują, że zaburzenie czynności wątroby zmniejsza szybkość, lecz nie stopień, przekształcania walacyklowiru do acyklowiru. Okres półtrwania acyklowiru nie jest zaburzony.

Kobiety w ciąży

Badania farmakokinetyki walacyklowiru i acyklowiru w okresie późnej ciąży wskazują, że ciąża nie wpływa na farmakokinetykę walacyklowiru.

Przenikanie do mleka kobiecego

Po doustnym podaniu walacyklowiru w dawce 500 mg, maksymalne stężenia acyklowiru (C_{max}) w mleku kobiecym wynosiły od 0,5 do 2,3 krotności wartości stężeń acyklowiru w surowicy matki. Mediana stężeń acyklowiru w mleku kobiecym wynosiła 2,24 mikrogramy/ml (9,95 mikromola/l). Podawanie matce walacyklowiru w dawce 500 mg dwa razy na dobę może powodować narażenie karmionego oseska na doustną dobową dawkę acyklowiru około 0,61 mg/kg mc./dobę. Okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z mleka kobiecego był podobny do otrzymanego dla surowicy. Walacyklowir w postaci niezmienionej nie był wykrywany w surowicy matczynej, mleku kobiecym ani moczu oseska.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych uzyskane na podstawie konwencjonalnych testów bezpieczeństwa, badań toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Walacyklowir podawany doustnie samicom i samcom szczura nie wykazywał wpływu na płodność.

Walacyklowir nie wykazywał właściwości teratogennych w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Walacyklowir jest prawie całkowicie metabolizowany do acyklowiru. W badaniach standardowych, acyklowir podawany podskórnie szczurom lub królikom nie wykazywał właściwości teratogennych. W dodatkowych badaniach u samic szczura obserwowano wady płodów i toksyczność dla matek po podskórnym podaniu dawek zapewniających stężenie leku w osoczu na poziomie 100 mikrogramów/ml (>10-krotnie większych niż po pojedynczej dawce 2000 mg u ludzi

z prawidłową czynnością nerek).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Polisorbat 80 (tylko tabletki 500 mg i 1000 mg)
Tusz do nadruku FT203 zawierający błękit brylantowy (E133) (tylko tabletki 250 mg i 1000 mg)
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki 250 mg, tabletki 1000 mg
2 lata

Tabletki 500 mg
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCW/Al w tekturowym pudełku.

Tabletki 250 mg,
Opakowania zawierające 60 tabletek.

Tabletki 500 mg,
Opakowania zawierające 10, 30, 42, 90 lub 112 tabletek.
Ne wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tabletki 1000 mg
Opakowania zawierające 21 tabletek

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletką zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 250 mg walacyklowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera chlorowodorek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 500 mg walacyklowiru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
10 tabletek
30 tabletek
42 tabletek
90 tabletek
112 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1000 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletką zawiera chlorowoderek walacyklowiru w ilości odpowiadającej 1000 mg walacyklowiru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
21 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1000 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Walacyklowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
Valtrex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1000 mg tabletki powlekane
 [Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
 Walacyklowir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany tobie. Nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Valtrex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Valtrex
3. Jak stosować lek Valtrex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Valtrex
6. Inne informacje

1. Co to jest lek Valtrex i w jakim celu się go stosuje

Valtrex należy do grupy leków zwanych przeciwwirusowymi. Działa poprzez zabijanie lub hamowanie wzrostu wirusów opryszczki zwykłej (HSV), wirusów ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirusów cytomegalii (CMV).

Lek Valtrex można stosować:

- leczeniu półpaśca (u dorosłych);
- leczeniu zakażeń skóry i narządów płciowych wirusem opryszczki zwykłej (u dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat); jest także stosowany w celu zapobiegania nawrotom tych zakażeń;
- leczeniu opryszczki wargowej (u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat);
- zapobieganiu zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) po przeszczepieniu narządów (u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat);
- leczeniu i zapobieganiu zakażeniom oka wirusem opryszczki zwykłej (HSV).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Valtrex

Kiedy nie stosować leku Valtrex

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na walacyklowir, acyklowir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- Nie należy stosować leku Valtrex, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku Valtrex.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Valtrex

Przed rozpoczęciem stosowania leku Valtrex należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- ma chore nerki
- ma chorobę wątroby
- ma więcej niż 65 lat
- ma słaby układ odpornościowy

Jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczą go powyższe okoliczności, powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Valtrex.

Zapobieganie przeniesieniu na innych opryszczki narządów płciowych

Jeśli pacjent zażywa Valtrex w celu zapobieżenia przeniesieniu opryszczki narządów płciowych lub w przeszłości przebył takie zakażenie, powinien kontynuować bezpieczne zachowania seksualne, między innymi stosować prezerwatywy. Jest to ważne, aby zapobiec przeniesieniu zakażenia na innych. Pacjent nie powinien uprawiać seksu, jeśli na narządach płciowych występują u niego nadżerki lub pęcherze.

Stosowanie leku Valtrex z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty i o lekach ziołowych.

Jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki działające na nerki, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Dotyczy to takich leków, jak: aminoglikozydy, organiczne związki platyny, jodowe środki cieniujące, metotreksat, pentamidyna, foskarnet, cyklosporyna, takrolimus, cymetydyna i probenecyd.

Jeśli pacjent przyjmuje Valtrex w leczeniu półpaśca lub po przeszczepieniu narządu, zawsze powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce.

Ciąża i karmienie piersią

Valtrex nie jest zwykle zalecany do stosowania podczas ciąży. Jeśli pacjentka wie lub przypuszcza, że jest w ciąży albo planuje zajście w ciążę nie powinna stosować leku Valtrex bez zasięgnięcia porady lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący oceni, czy wynikające z przyjmowania leku Valtrex podczas ciąży i karmienia piersią korzyści dla pacjentki przeważają nad zagrożeniem dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Valacyklowir może powodować działania niepożądane, które zaburzają zdolność prowadzenia pojazdów.

→ Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewien, że czuje się dobrze.

3. JAK STOSOWAĆ VALTREX

Lek Valtrex należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

Dawka leku, jaką pacjent powinien stosować, zależy od przyczyny będącej powodem przepisania leku Valtrex przez lekarza prowadzącego. Lekarz omówi to z pacjentem.

Leczenie zakażeń wirusem półpaśca

- Zwykle stosowana dawka to 1000 mg (jedna tabletką 1000 mg lub dwie tabletki 500 mg) trzy razy na dobę.
- Lek Valtrex należy przyjmować przez 7 dni.

Leczenie opryszczki wargowej

- Zwykle stosowana dawka to 2000 mg (dwie tabletki 1000 mg lub cztery tabletki 500 mg) dwa razy na dobę.
- Drugą dawkę należy przyjąć 12 godzin (nie wcześniej niż 6 godzin) po pierwszej dawce.
- Lek Valtrex należy przyjmować tylko przez jeden dzień (dwie dawki).

Leczenie zakażenia skóry i narządów płciowych wirusem opryszczki zwykłej

- Zwykle stosowana dawka to 500 mg (jedna tabletka 500 mg lub dwie tabletki 250 mg) dwa razy na dobę.
- W pierwszym zakażeniu należy stosować lek Valtrex przez 5 dni lub do 10 dni, jeśli tak zaleci lekarz prowadzący. W przypadku nawrotu zakażenia czas leczenia wynosi zwykle 3-5 dni.

Zapobieganie nawrotom zakażenia wirusem opryszczki zwykłej

- Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka 500 mg raz na dobę.
- Niektórzy pacjenci z bardzo częstymi nawrotami mogą uzyskać dodatkową korzyść, przyjmując jedną tabletkę 250 mg dwa razy na dobę.
- Lek Valtrex należy stosować do czasu aż lekarz prowadzący zaleci zaprzestanie przyjmowania.

Powstrzymanie zakażenia wirusem cytomegalii

- Zwykle stosowana dawka to 2000 mg (dwie tabletki 1000 mg lub cztery tabletki 500 mg) cztery razy na dobę.
- Należy stosować dawki co 6 godzin.
- Zwykle należy rozpocząć przyjmowanie leku Valtrex jak najszybciej po zabiegu.
- Lek Valtrex należy stosować przez około 90 dni po zabiegu, do czasu aż lekarz prowadzący zaleci zaprzestanie przyjmowania.

Lekarz prowadzący może zmodyfikować dawkę leku Valtrex, jeśli:

- pacjent ma ponad 65 lat
 - pacjent ma słaby układ odpornościowy
 - pacjent ma chore nerki
- ➔ Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Przyjmowanie leku

- Lek należy przyjmować doustnie.
- Należy połknąć tabletki w całości, popijając wodą.
- Lek Valtrex należy stosować każdego dnia o tej samej porze.
- Lek Valtrex należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat lub mający chore nerki

Bardzo ważne jest, aby podczas stosowania leku Valtrex pacjent pił wodę regularnie w ciągu dnia. To pomoże ograniczyć występowanie niepożądanych działań ze strony wątroby lub układu nerwowego. Lekarz prowadzący będzie uważnie kontrolował, czy u pacjenta występują takie objawy. Działania niepożądane ze strony układu nerwowego mogą obejmować dezorientację lub pobudzenie, lub niezwykłą senność, lub ospałość.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Valtrex

Valtrex nie jest zwykle szkodliwy, o ile pacjent nie przyjmuje dawki większej niż zalecana przez kilka dni. U pacjentów przyjmujących za dużo tabletek mogą wystąpić nudności, wymioty lub dezorientacja, pobudzenie lub niezwykła senność. Jeśli pacjent przyjął za dużo tabletek, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty. Należy mieć ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Valtrex

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę, powinien przyjąć ją gdy tylko sobie o tym przypomni. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy stosować pominiętej dawki.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne leki, Valtrex może wywoływać działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące działania niepożądane mogą być związane z tym lekiem:

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

- Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksje). Występują one rzadko u osób stosujących Valtrex. Gwałtownie pojawiające się objawy obejmujące:
 - zaczerwienienie, swędząca wysypka skórna
 - obrzęk (obrzemie) warg, twarzy, szyi, gardła, powodujące trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
 - zmniejszenie ciśnienia krwi prowadzące do zapaści.
- ➔ Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie leku Valtrex i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy

Częste działania niepożądane: (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- nudności (mdłości)
- zawroty głowy
- wymioty
- biegunka
- reakcja skórna spowodowana nadwrażliwością na światło
- wysypka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- dezorientacja
- widzenie lub słyszenie obrazów i dźwięków nie istniejących w rzeczywistości (omamy)
- uczucie silnej senności
- drżenia
- uczucie pobudzenia

Powyższe działania niepożądane ze strony układu nerwowego zwykle występują u osób z chorobą nerek, w podeszłym wieku lub u pacjentów po przeszczepieniu narządów przyjmujących duże dawki leku Valtrex, 8 g lub więcej na dobę. Ustępują zwykle po zaprzestaniu stosowania leku Valtrex lub po zmniejszeniu dawki.

Inne niezbyt częste działania niepożądane

- uczucie duszności
- dolegliwości w obrębie brzucha
- wysypka (czasami swędząca), pokrzywka
- ból w dole pleców (ból nerek)

Niezbyt częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia)
- zmniejszenie liczby płytek krwi, które biorą udział w procesie krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (enzymów) wytwarzanych w wątrobie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- chwiejność przy poruszaniu się i brak koordynacji (ataksja)

- zaburzenia mowy
- drgawki
- zaburzenia czynności mózgu (encefalopatia)
- utrata przytomności (śpiączka)
- zaburzenia orientacji (splątanie) lub zaburzenia kojarzenia

Powyższe działania niepożądane ze strony układu nerwowego zwykle występują u osób z chorobą nerek, w podeszłym wieku lub u pacjentów po przeszczepieniu narządów przyjmujących duże dawki leku Valtrex, 8 g lub więcej na dobę. Ustępują zwykle po zaprzestaniu stosowania leku Valtrex lub po zmniejszeniu dawki.

Inne rzadkie działania niepożądane

- dolegliwości ze strony nerek, gdy pacjent nie oddaje moczu lub oddaje go za mało.

5. Jak przechowywać lek Valtrex

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Valtrex po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Valtrex

Substancją czynną leku jest walacyklowir. Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg, 500 mg lub 1000 mg walacyklowiru (w postaci chlorowodoru walacyklowiru).

Inne składniki leku to:

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Polisorbat 80 (tylko tabletki 500 mg i 1000 mg)
Tusz do nadruku, niebieski, FT203 zawierający błękit brylantowy (E133) (tylko tabletki 250 mg i 1000 mg)
Wosk Carnauba

Jak wygląda lek Valtrex i co zawiera opakowanie

Tabletki Valtrex pakowane są w blistry PCW/Al.

Tabletki Valtrex 250 mg są dostarczane w pudełkach tekturowych zawierających 60 tabletek powlekanych. Tabletki są białe, oznaczone „GX CE7”, po jednej stronie.

Tabletki Valtrex 500 mg są dostarczane w pudełkach tekturowych zawierających 10, 30, 42, 90 lub 112 tabletek powlekanych. Tabletki są białe, oznaczone „GX CF1”, po jednej stronie.

Tabletki Valtrex 1000 mg są dostarczane w pudełkach tekturowych zawierających 21 tabletek powlekanych. Tabletki są białe, oznaczone „GX CF2”, po jednej stronie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest zarejestrowany w krajach członkowskich EEA pod następującymi nazwami:

Austria, Bułgaria, Cypr, Czechy, Estonia, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Islandia, Litwa, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania: Valtrex

Belgia, Dania, France, Holandia, Luksemburg, Włochy: Zelitrex

Data zatwierdzenia ulotki:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]