

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österrike	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österrike	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Österrike	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österrike	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österrike	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österrike	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Bulgarien	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Cypern	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Tjeckien	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome Hoanvändning Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex 500 mg	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danmark	Zelitrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Estland	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome Hoanvändning, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finland	Valavir	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finland	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrike	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrike	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Frankrike	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrike	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Frankrike	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex S	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Tyskland	Valtrex S 250 mg	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Grekland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grekland	Valtrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grekland	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grekland	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	GlaxoSmithKline (Irland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	GlaxoSmithKline (Irland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Lettland	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Litauen	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nederländerna	Zelitrex 500 mg	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nederländerna	Zelitrex 250 mg	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norge	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Rumänien	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Slovakien	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovakien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	GSK do.o., Ljubljana Knezov štradon 90 1001 Ljubljana Slovenien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	1000mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	1 g	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sverige	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Storbritannien	Valtrex	500mg	filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Storbritannien	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Storbritannien Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Storbritannien	Valtrex	250mg	filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV VALTRES MED SYNONYMER (SE BILAGA I).

Valtrex är en tablett som innehåller valaciklovir (VACV), en förestrad prodrug av aciklovir (ACV), som motverkar herpes simplexvirus.

Aciklovir är en effektiv och selektiv hämmare av många herpesvirus, bland annat humanpatogenerna herpes simplexvirus (HSV), varicella zostervirus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). Aciklovir hämmar herpesvirusens DNA-polymeras. Valaciklovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt till aciklovir och L-valin genom första passagemetabolism i tarm och lever. Biotillgängligheten för aciklovir från valaciklovir är hög vilket medger mindre frekvent dosering.

Valtrex (med synonymer) har inkluderats i den förteckning över läkemedel för vilka harmoniserade produktresuméer ska utarbetas som samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) upprättat enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. På grund av medlemsstaternas skiljaktiga beslut om godkännande av ovannämnda läkemedel (med synonymer), informerade Europeiska kommissionen om en formell hänskjutning enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera de skiljaktiga produktresuméerna inom EU. Kommittén för humanläkemedel (CHMP) antog den 20 november 2008 en förteckning med frågor och ytterligare tre förteckningar med utestående frågor.

GlaxoSmithKline kom överens med Europeiska läkemedelsmyndigheten att harmonisera CMC kvalitetsdata (modul 3) under denna hänskjutning enligt artikel 30. Skiljaktigheterna gäller i huvudsak avsnitt 4.1, 4.2, 4.3 och 4.6 i produktresumén.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

CHMP diskuterade ordalydelsen för följande indikationer med beaktande av förslagen från innehavaren av godkännande för försäljning, gällande nationella produktresuméer och vetenskapliga rön.

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

Indikation 1 – Infektioner med varicella zostervirus (VZV) – herpes zoster.

Följande indikation godkändes:

”Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster (bältros) och oftalmisk zoster hos immunkompetenta vuxna.

Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster hos vuxna med mild eller måttlig immunsuppression”.

CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att stryka texten *”Valtrex gör att smärta ... och postherpetisk neuralgi avtar snabbare”* och informationen flyttades till avsnitt 5.1.

När det gäller förebyggande av ögonkomplikationer, vilket förekommer i vissa medlemsstaters produktresuméer, konstaterade CHMP att det är en sekundär behandlingsvinst vid VZV-infektioner och därför omfattas denna del av indikationen av texten i avsnitt 5.1.

Indikation 2 – Infektioner med herpes simplexvirus (HSV)

För herpes simplex förekom skiljaktigheter mellan medlemsstaterna om infektionsställe samt rekommendationer för behandling, suppression eller förebyggande.

Behandling av HSV-infektion

För att bevisa säkerheten och effekten av valaciklovir vid behandling av HSV-infektion utvärderade innehavaren av godkännande för försäljning läkemedlet i ett kliniskt utvecklingsprogram som omfattade sex studier inriktade på genital herpesinfektion (HSV-2).

Studierna visade att valaciklovir var bättre än placebo och/eller lika effektiv som aciklovir för att minska episodens varaktighet, virusutsöndring och tid till läkning av lesioner.

Suppression för att minska antalet utbrott av HSV-infektioner (återkommande episoder av genitala herpes simplexinfektioner)

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade två studier (123-026 och 123-037) för att visa den suppressiva effekten för återkommande genital herpes. Valaciklovir var avsevärt effektivare än placebo för att fördröja tiden till första återfall av genital herpes (Patel, 1997; Reitano, 1998). En nyligen genomförd metaanalys (Lebrun-Vignes, 2007) gav ytterligare stöd för denna indikation.

Suppression för att minska risken för överföring av genital herpes

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade studien HS2AB3009 för att visa effekten av valaciklovir vid suppressiv behandling (500 mg en gång om dagen).

CHMP fann att indikationen profylax mot överföring av genital herpes med VACV inte kan anses vara en egen indikation utan snarare bör knytas till behandling av primär eller återkommande genital herpesinfektion. Denna information finns i avsnitt 4.4 i produktresumén.

Behandling och suppression av HSV-relaterade ögoninfektioner

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade flera studier för att utvärdera effekten av oralt tillförd aciklovir vid HSV-orsakad hornhinneinflammation efter penetrerande keratoplastik (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

De godkända doserna baserades på jämförande uppskattningar av systemisk exponering av aciklovir (Weller, 2000). Resultaten från Weller-studien visade att valaciklovir är jämförbar med aciklovir för att förebygga herpesorsakad hornhinneinflammation vid långtidsuppföljning efter operation.

CHMP fann att endast studier av begränsad storlek och okänd kvalitet lämnats in. Dessutom har inte säkerheten behandlats på ett tillfredsställande sätt för de potentiellt högre intraokulära koncentrationerna av aciklovir efter användning av valaciklovir i infekterade ögon. CHMP konstaterade att den enda okulära användningen som bör anges är *behandling av oftalmisk zoster*. CHMP enades om att lägga till en hänvisning till okulär HSV under avsnitt 5.1. "*Valtrex minskar risken för ögonkomplikationer vid oftalmisk zoster*".

Infektioner med herpes labialis (HSV-1)

För att ge stöd åt denna föreslagna indikation presenterade innehavaren av godkännande för försäljning två randomiserade, placebokontrollerade studier (HS230027 och HS230028) [Spruance, 2003] som utvärderade effekten och säkerheten vid en endosregim för VACV med 2 000 mg två gånger dagligen under en dag jämfört med placebo. Baserat på resultaten från dessa två studier rekommenderar International Herpes Management forum (IHMF) [Gilbert 2007] kortvarig högdosterapi för behandling av herpes labialis som ett alternativ till andra godkända regimer. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll flera viktiga dokument som redogjorde för studierna HS230027 och HS230028 samt dataanalyser som stöd för kortvarig högdosterapi hos immunkompetenta ungdomar och vuxna. I dessa ingår även en klinisk översikt som beskriver säkerheten och effekten av de pivotala effektstudierna. CHMP enades om att valaciklovir 2 000 mg två gånger dagligen under en dag utgör en effektiv behandling av herpes labialis hos vuxna och ungdomar.

CHMP ansåg att *Herpes labialis* omfattades av indikationen "*Behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor*" och kom fram till att det inte krävs någon specifik text i avsnitt 4.1 i produktresumén men att den kortvariga doseringen ska nämnas under avsnitt 4.2.

CHMP enades om att stryka vissa mer specifika textpartier om indikationen (dvs. herpes labialis, okulära HSV-infektioner, minskad överföring).

Flera indikationer var inte godkända i alla medlemsstater, särskilt för patienter med *nedsatt immunförsvar*.

Säkerheten och effekten av valaciklovir för behandling av HSV hos patienter med nedsatt immunförsvar utvärderades i studie 123-008 men det finns endast begränsade data som visar effekt och optimal dosering av VACV för att behandla HSV hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Suppression av HSV-infektioner hos hivinfekterade patienter

Studierna 123-007 och HS230018 genomfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av valaciklovir vid suppression av återkommande anogenitala HSV-episoder hos hivinfekterade försökspersoner (Conant, 2002).

CHMP godkände följande ordalydelse för behandling av herpes simplexvirus:

”Valtrex är indicerat för

- *behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor inklusive*
 - *behandling av den första episoden av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar*
 - *behandling av återkommande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar*
 - *suppression av återkommande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar*
- *Behandling och suppression av återkommande HSV-relaterade ögoninfektioner”*

Indikation 3 – Infektion med cytomegalovirus (CMV)

Profylax mot cytomegalovirus var inte godkänt i vissa medlemsstater.

Cytomegalovirus är en betydande orsak till virusassocierade medfödda missbildningar, inklusive psykisk utvecklingsstörning och dövhet, och kan orsaka allvarliga och dödliga sjukdomar hos personer med nedsatt immunförsvar, särskilt personer som genomgått benmärgstransplantation eller organtransplantation, immunsupprimerade patienter samt personer med hiv.

Innehavaren av godkännande för försäljning genomförde två studier för att bestämma säkerheten och effekten av VACV jämfört med ACV eller placebo som profylax mot CMV-infektioner och sjukdomar vid organtransplantationer.

Den första studien var en pivotal studie (123-012) på njurtransplanterade patienter och den andra var en mindre studie (123-031) på vuxna hjärttransplanterade patienter.

I studie 123-012 pekar resultaten på att profylax med oralt tillförd VACV hos njurtransplanterade patienter minskade incidensen eller fördröjde debuten av CMV-sjukdomar hos både hivpositiva och hivnegativa mottagare. Resultaten från studien 123-031 visade en signifikant skillnad i tid till utveckling av antigenemi i samband med cytomegalovirus och liknande fördröjningar av akut avstötning och färre opportunistiska eller andra herpesinfektioner vid behandling med VACV.

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade två studier för att ge stöd åt säker användning av VACV (studie 123-016 och 123-039). Säkerhetsprofilen för profylaktisk intravenös behandling med ganciklovir och oralt tillförd VACV var jämförbar och båda två uppvisade samma resultat som placebogruppen. De rapporterade avvikande händelserna var redan rapporterade och inga nya eller signifikanta säkerhetssignaler kunde identifieras.

Innehavaren av godkännande för försäljning angav att valaciklovir har bevisad effekt som profylax mot CMV-infektion och -sjukdom med en positiv inverkan på andra resultat som transplantationsavstötning och opportunistiska infektioner.

CHMP konstaterade att dessa rön skulle ge stöd åt ytterligare en effekt av VACV, även om detta inte kan behandlas som en primär behandlingsindikation, kan det dock kommenteras under avsnitt 5.1.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads av CHMP att avge en förnyad försäkring att nytta/riskförhållandet för valaciklovir kan anses jämbördigt med valganciklovir, som har utbredd klinisk användning.

För att visa säkerheten och effekten av valaciklovir som profylax mot CMV-sjukdom hos transplanterade patienter presenterade innehavaren av godkännande för försäljning fyra randomiserade, kontrollerade kliniska studier: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

I Lowance-studien visades att profylax med valaciklovir är ett säkert och effektivt sätt att förebygga CMV-sjukdom efter njurtransplantation.

Resultaten från Egan-studien pekade på att höga doser av valaciklovir signifikant fördröjde incidensen av antigenemi i samband med cytomegalovirus samt hade positiv effekt på tiden till CMV-infektion, -symtom och -sjukdom jämfört med låga doser av oralt tillförd aciklovir.

Ljungman-studien visade att valaciklovir var signifikant mer effektiv än oralt tillförd aciklovir för att minska incidensen av CMV-infektion ($P < 0.0001$), och säkerheten för oralt tillförd valaciklovir var jämbördig med höga doser av oralt tillförd aciklovir.

Författarna till Winston-studien slog fast att oralt tillförd valaciklovir kan utgöra ett effektivt alternativ till intravenöst ganciklovir som profylax mot CMV-sjukdom efter benmärgstransplantation.

Med hänsyn till resultaten från de ovannämnda studierna godkände CHMP användningen av valaciklovir som profylax mot CMV-infektioner. Användningen av valaciklovir som profylax vid transplantation bör emellertid begränsas till organtransplantation.

CHMP godkände följande ordalydelse:

"Valtrex är indicerat som profylax mot CMV-infektion och -sjukdom till följd av organtransplantation hos vuxna och ungdomar"

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Det fanns skiljaktigheter i avsnitt 4.2 mellan medlemsstaterna. Vissa medlemsstater rekommenderar en högre dos än andra i vissa fall.

Herpes labialis

Innehavaren av godkännande för försäljning har i vissa medlemsstater godkännande för användning av valaciklovir i kortvariga högre doser (2 gånger dagligen under en dag) för behandling av herpes labialis (Clinical practice recommendation of the International Herpes management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007]).

CHMP fann att herpes labialis inte bör utgöra en särskild behandlingsindikation men att doseringen för herpes labialis kan omnämnas under detta avsnitt. De inlämnade studierapporterna har inte påvisat någon ytterligare klinisk fördel med behandling i 2 dagar jämfört med 1 dag (Spruance, 2003). En doseringsregim för valaciklovir med behandling under en dag utgör emellertid ett praktiskt doseringsalternativ för patienter jämfört med tillgängliga lokala behandlingar och mer långvariga doseringsregimer för aciklovir och valaciklovir.

CHMP godkände följande ordalydelse: *"För herpes labialis (munsår) är valaciklovir 2 000 mg två gånger dagligen under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas cirka 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen."*

Nedsatt njurfunktion

Vissa medlemsstater har ändrat dosrekommendationerna för patienter med *nedsatt njurfunktion* vid behandling av herpes zoster på grundval av säkerhetssignaler.

CHMP föreslog att doserna vid nedsatt njurfunktion skulle minskas men innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att texten om försiktighet var tillräcklig och lämplig när det gällde användning hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion, vikten av att upprätthålla tillräcklig vätsketillförsel, samt att rekommenderade doseringsminskningar för patienter med nedsatt njurfunktion måste följas.

Innehavaren av godkännande för försäljning hävdade även att inklusionskriterierna för de pivotala studierna av valaciklovir för behandling av HSV- och VZV-infektioner och för suppression av återkommande HSV utslöt de flesta försökspersoner med signifikant nedsatt njurfunktion.

Inklusionskriterierna för studierna varierade, men exkluderade försökspersoner vars serumkreatinin antingen översteg den övre gränsen för normalvärdet ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), eller vars kreatininclearance understeg 35 ml/min . Uppgifterna var därför otillräckliga för undergruppsanalyser av effekt och säkerhet.

Innehavaren av godkännande för försäljning hade inga data som pekar på att patienter med nedsatt njurfunktion har ett så förändrat PK/PD-förhållande jämfört med patienter med normal njurfunktion att en högre exponering av aciklovir skulle krävas för jämförbara behandlingseffekter.

Följaktligen kunde effekten av olika doser av valaciklovir hos patienter med liknande grad av nedsatt njurfunktion inte jämföras.

CHMP konstaterade att det inte fanns några data som indikerade att patienter med nedsatt njurfunktion behöver högre exponering för att få behandlingseffekt. CHMP rekommenderade en brytpunkt vid 10 ml/min i detta fall (vilket ger en uppskattad exponering av 39–63 vid $<10 \text{ ml/min}$ och 43–77 vid $CL_{krea} 10\text{--}30 \text{ ml/min}$).

CHMP enades om en minskad dos vid nedsatt njurfunktion.

CHMP anmodade innehavaren av godkännande för försäljning att mer ingående diskutera den föreslagna dosjusteringen för *nedsatt njurfunktion* vid endagsbehandling av *herpes labialis*. Dosen halveras redan vid $CL_{krea} 30\text{--}49 \text{ ml/min}$, medan den vid varicella zosterinfektioner, som har en normal dos inom ungefär samma intervall som den föreslagna dosen för *herpes labialis*, minskas med 33 procent vid $CL_{krea} 30\text{--}49 \text{ ml/min}$.

Innehavaren av godkännande för försäljning angav skälen för dosjustering vid behandling av herpes labialis hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion. Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade säkerhets- och effektstudier rapporterades ge stöd åt användning av valaciklovir för behandling av munsår (herpes labialis). Uppskattningarna av kreatininclearance var jämbördiga mellan behandlingarna och mellan de två studierna.

Valet av dos för behandling av munsår baserades på administrering av högdos valaciklovir under prodromalstadiet, med målsättning att plasmakoncentrationerna ska överskrida *in vitro* IC₉₉, baserat på hypotesen att optimal antiviral effekt uppnås vid hög systemisk exponering under den tid som virusförökningen tillfälligt dominerar över värdens immunsvär. Följaktligen bygger utvärderingen av doseringsregimerna för valaciklovir hos patienter med nedsatt njurfunktion främst på att värden vid *toppkoncentrationen av aciklovir* (C_{max}) var ungefär lika med värden vid doser om $2\ 000 \text{ mg}$ två gånger dagligen under en dag hos försökspersoner med CL_{krea} från 50 till 120 ml/min . Även uppskattningarna av total yta under kurvan (AUC) för plasmakoncentration-tid för aciklovir beaktas. Uppskattningar av förhållanden mellan farmakokinetiken för aciklovir och nedsatt njurfunktion erhöles från försökspersoner i studierna P66-01, P66-02, P66-09 och P66-10 som fick doser av valaciklovir om $1\ 000 \text{ mg}$.

Biotillgängligheten för aciklovir från valaciklovir minskar något med tilltagande dos. Förutom den ändrade farmakokinetiken för aciklovir vid nedsatt njurfunktion måste fölaktligen även denna faktor beaktas vid framtagning av dosjusteringar baserade på C_{max} och/eller AUC.

Baserat på resultaten från studie P66-09 förutsätts uppskattningarna av relativ biotillgänglighet för aciklovir vid olika dosnivåer av valaciklovir vara oberoende av njurfunktion.

För de föreslagna doseringsregimerna för valaciklovir är den förväntade totala ytan under kurvan större för aciklovir hos försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion än det förväntade värdet hos försökspersoner med mindre svårt nedsatt njurfunktion. De huvudsakliga säkerhetsriskerna med aciklovir gäller främst reversibla akuta effekter på njurfunktionen på grund av risken för kristallisering i njurkanalerna. Även om det är sällsynt anses det snarare vara förenat med höga toppkoncentrationer än med ytan under kurvan. Dessutom var de utvalda modellresultaten för förväntad C_{max} och yta under kurvan försiktiga genom att de angav högre uppskattningar för försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion. Med hänsyn till att förväntade toppkoncentrationer i denna grupp tycks ligga nära det undre värdet i området för försökspersoner med $CL_{krea} \geq 50 \text{ ml/min}$ och att endast en engångsdos skulle administreras har försäkringar lämnats om lämpligheten av de föreslagna dosregimerna. Den farmakokinetiska variabiliteten (% CV) i C_{max} och yta under kurvan förväntas vara likartad vid varierande doser och grader av nedsatt njurfunktion.

CHMP konstaterade att de föreslagna dosminskningarna för behandling av herpes labialis vid nedsatt njurfunktion skiljer sig något från angivelserna för andra indikationer eftersom dosen halveras redan vid CLkrea 30–49 ml/min oavsett den relativt låga dosen. För andra indikationer där den normala dosen ligger inom det undre området görs inga dosminskningar vid nedsatt njurfunktion förrän CLkrea understiger 30 ml/min, eftersom den förväntade ökade exponeringen vid CLkrea 30–49 ml/min inte anses utgöra en stor säkerhetsrisk vid dessa exponeringsnivåer.

CHMP efterfrågade motivet till de föreslagna doserna för herpes labialis på grundval av farhågor att en dosminskning redan vid CLkrea 49 ml/min eventuellt kan leda till underexponering. De presenterade modellerade data indikerade emellertid att C_{max} (som antas vara viktigt vid korttidsbehandling av herpes labialis) och yta under kurvan fortfarande är tillräckliga i gruppen med CLkrea 30–49 ml/min. Det är därför viktigt att beakta att modelleringen baseras på vissa inte särskilt starka förhållanden, exempelvis C_{max} som en funktion av kreatin clearance. Med tanke på den relativt godartade indikationen kan det ändå vara befogat med en försiktig bedömning för att minska den potentiella säkerhetsrisken.

Nedsatt immunförsvar

Innehavaren av godkännande för försäljning konstaterade att högre doser av valaciklovir vanligtvis rekommenderas hos försökspersoner med nedsatt immunförsvar jämfört med immunkompetenta försökspersoner för en vanlig indikation.

Efter begäran från CHMP omprövade innehavaren av godkännande för försäljning användningen av valaciklovir för behandling av herpes zoster hos patienter med nedsatt immunförsvar och gjorde en översyn av behandlingsriktlinjerna. De franska riktlinjerna rekommenderar valaciklovir 1 000 mg 3 gånger dagligen under noggrann uppföljning [Yeni, 2008]. IDSA (Infectious disease society of America) rekommenderar valaciklovir 1 000 mg tre gånger dagligen [Dworkin, 2007] och European Conference on Infections in Leukemia rekommenderar samma dosering av valaciklovir under minst 7 dagar [Styczynski, 2009].

CDC förespråkar att omedelbar antiviral behandling bör påbörjas hos alla immunsupprimerade patienter med herpes zoster inom en vecka efter utslagsdebuten eller när som helst innan lesionerna helt har läkt ut till en sårskorpa. Oralt tillförd valaciklovir 1 000 mg tre gånger dagligen under 7–10 dagar är ett rekommenderat behandlingsalternativ vid akut herpes zoster lokaliserad inom ett dermatom hos hivinfekterade patienter. Vid utbredda kutana lesioner eller vid misstänkt visceral påverkan bör intravenöst aciklovir sättas in tills tydliga tecken på klinisk förbättring ses [Balfour, 1983]. Det är rimligt att övergå från intravenöst aciklovir till oralt tillförd antiviral behandling (för att fullfölja en behandling på 10-14 dagar) när det inte längre bildas några nya kutana lesioner och tecknen och symtomen på visceral VZV-infektion förbättras [CDC, 2009].

CHMP godkände ordalydelsen och ansåg att doseringen om 1 000 mg tre gånger dagligen var godtagbar.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Vissa medlemsstater har ytterligare en kontraindikation för graviditet och amning. Vissa medlemsstater har ytterligare en kontraindikation för virusresistens mot aciklovir.

Innehavaren av godkännande för försäljning behöll en lämplig text om försiktighet under avsnitt 4.6 Graviditet och amning i den EU-harmoniserade produktresumén. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att användningen av valaciklovir vid graviditet inte bör kontraindiceras.

CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning eftersom det ansågs stämma överens med nu gällande riktlinjer och väl återspegla tillgängliga data.

CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att inte lägga till text om virusresistens under avsnitt 4.3. Virusresistens skiljer sig från ett tillstånd som läkemedlet inte får ges vid av säkerhetsskäl och en distinktion bör göras mellan säkerhetsrisker och reducerad effekt.

CHMP godkände även kontraindikationerna om överkänslighet för ACV, VACV eller beredningar av VACV.

Avsnitt 4.6 Graviditet

Nivån på den lämnade informationen varierar mellan medlemsstaterna. De angivna uppgifterna är likartade men faktamängden varierar stort. Rekommendationerna för användning skiljer sig också åt.

Den behandlande läkaren ansvarar för nytta/riskbedömningen av användningen av valaciklovir för vissa indikationer och hos vissa gravida och ammande kvinnor.

CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att under detta avsnitt ange att valaciklovir endast bör användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

På anmodan genomförde innehavaren av godkännande för försäljning en översyn av de tillgängliga uppgifterna efter stängningen av graviditetsregistret ”Pregnancy Registry”. Innehavaren av godkännande för försäljning utvärderade dessutom inrapporterade graviditeter och graviditetsresultat i innehavarens egen globala databas om klinisk säkerhet. Det är svårt att kvantifiera exponeringsgraden för denna population. Analysen av vetenskapliga artiklar påvisade inga nya signifikanta säkerhetsfrågor för spädbarn eller mödrar. En betydande andel av de medfödda missbildningar som beskrevs i artiklarna stämde överens med kända biverkningar hos foster vid intrauterina infektioner med CMV.

CHMP ansåg att det nya förslaget var godtagbart. Emellertid rekommenderades smärre ändringar i texten eftersom mängden erfarenheter som samlats om valaciklovir och aciklovir under graviditet var kvantifierade (angivna som begränsade respektive måttliga) och de historiskt motsvarande sifferuppgifterna från den slutliga studierapporten ur graviditetsregistret inkluderades för att åskådliggöra tillgängliga data.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

CHMP anmodade innehavaren av godkännande för försäljning att verifiera de föreslagna frekvenserna och att tillsammans med tillräckliga stödjande data lämna in en uppdaterad version av avsnitt 4.8 i linje med riktlinjerna för utformning av produktresuméer.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads beakta avvikande händelser oberoende av statistisk signifikans.

Innehavaren av godkännande för försäljning ändrade avsnitt 4.8 i enlighet med detta. För spontanrapporterade avvikande händelser anges frekvensen enligt anmodan som ”ingen känd frekvens”. För avvikande händelser rapporterade under kliniska studier baserades den angivna frekvenskategorin på den totala observerade frekvensen i de kliniska studierna.

På anmodan lade innehavaren av godkännande för försäljning till en inledande text under avsnitt 4.8 för att förtydliga urvalsstorlek/exponering från kliniska studier. Urvalsstorleken från databasen med kliniska studier baseras på kombinerade data från pivotala studier om valaciklovir för fyra olika indikationer. Dessa studier valdes ut som de mest representativa för läkemedlets säkerhetsprofil hos den allmänna populationen som exponerats för valaciklovir och omfattar cirka 5 855 försökspersoner. De 5 855 försökspersonerna har följande sammansättning: behandling av herpes zoster (n=967), behandling av genital herpes (n=1160 högdos och n=1203 lågdos), suppression av genital herpes (n=1009 högdos och n=269 lågdos), behandling av munsår (n=609 högdos och n=638 lågdos).

På anmodan räknade innehavaren av godkännande för försäljning om frekvenskategorierna för de biverkningar som identifierats från data efter läkemedlets registrering för att ta hänsyn till de ändrade riktlinjerna för utformning av produktresuméer.

Innehavaren av godkännande för försäljning klargjorde att databasen med kliniska studier, som består av kombinerade data ur kliniska studier för de fyra ovan beskrivna indikationerna, använts för att räkna om frekvenserna för biverkningar som identifierats efter läkemedlets registrering. Urvalet av studier som ingår i databasen med kliniska studier återspeglar läkemedlets säkerhetsprofil hos den allmänna populationen som exponeras för valaciklovir.

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade, i en tabell över dokumenterade responser, de omräknade biverkningsfrekvenserna för de biverkningar som identifierats efter läkemedlets registrering och från stödjande analyser. I de fall incidenserna varierade i de olika studierna tillämpades den mest försiktiga strategin, dvs. frekvenskategorin baserades på den högre incidensen.

CHMP anmodade innehavaren av godkännande för försäljning att uppskatta frekvensen av resistens hos immunkompetenta individer och individer med nedsatt immunförsvar i alla kliniska studier för att jämföras med data efter läkemedlets registrering.

Prevalensen av aciklovirresistent HSV är fortsatt låg och stabil trots att den kliniska användningen av antivirala läkemedel mot herpesvirus ökat under de senaste trettio åren. En unik kombination av virus, värd- och läkemedelsrelaterade faktorer förklarar varför resistens inte uppstått hos den allmänna populationen och även varför det inte är troligt att användningen av valaciklovir kommer att öka prevalensen av aciklovirresistent HSV.

HSV-resistens mot aciklovir, den aktiva metaboliten av valaciklovir, som avgörs genom analys av plackreduktion, var mindre än 1 procent hos immunkompetenta försökspersoner och cirka 5–6 procent hos försökspersoner med nedsatt immunförsvar. Dessa data ger tillförsikt åt antagandet att risken för resistensutveckling inte har försämrats den fastställda nytta/riskprofilen för valaciklovir.

Incidensen av aciklovirresistens är stabil, har inte förändrats under de närmare trettio år som aciklovir har funnits tillgänglig och skiljer sig inte åt mellan behandlade och obehandlade försökspersoner.

CHMP konstaterade att innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit en omfattande redogörelse för frekvensen av resistens hos immunkompetenta individer och individer med nedsatt immunförsvar i de olika kliniska studierna.

Sammanfattningsvis har prevalensen av aciklovirresistent HSV inte ändrats signifikant under de senaste trettio åren. HSV-resistensen hos immunkompetenta försökspersoner är så låg som under 1 % och cirka 5–6 procent hos immunsupprimerade försökspersoner, vilket anses vara lågt. Dessa observationer ger stöd för en säker behandling av HSV i båda grupperna även om risken för en ökning av resistensen bör följas kontinuerligt.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

CHMP enades om att lägga till en hänvisning till valaciklovir under detta avsnitt för att minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna vid suppressiv behandling i kombination med åtgärder för säkert sex.

Resultatet av kemoterapi eller transplantation äventyras ofta av infektion under perioden med immunsuppression efter behandling eller kirurgi och reaktivering av latent virus är särskilt vanligt (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

CHMP konstaterade att studierna som gav stöd åt säkerheten och effekten för användning av valaciklovir endast hade utförts på hivpatienter och i huvudsak på patienter utan allvarlig CD4-brist. Valaciklovir visade emellertid effekt vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosit orsakad av kemoterapi eller strålbehandling, HSV-reakivering efter viss ansiktsbehandling (s.k. facial resurfacing) samt herpes gladiatorum.

Övriga avsnitt i produktresumén

CHMP anmodade innehavaren av godkännande för försäljning att gå igenom övriga avsnitt i de nationellt godkända produktresuméerna inom EU och föreslå lämpliga textändringar vid bristande samstämmighet.

Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade ett förslag till harmonisering av produktresuméerna för valaciklovir med hänsyn till den övergripande presentationen av läkemedlet och alla doseringar som för närvarande är godkända i minst en av EUs medlemsstater. Särskild dokumentation lämnades in med hänsyn till de uppdaterade uppgifterna.

CHMP fann åtgärderna och motiveringarna från innehavaren av godkännande för försäljning tillfredsställande.

På anmodan har även innehavaren av godkännande för försäljning harmoniserat kvalitetsmodulen.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Valtrex med synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

Hänskjutandet gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som lagts fram och den vetenskapliga diskussionen i kommittén.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I) 250 mg filmdragerade tabletter

Valtrex och associerade namn (se bilaga I) 500 mg filmdragerade tabletter

Valtrex and och associerade namn (se bilaga I) 1000 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 250 mg valaciklovir

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 1000 mg valaciklovir

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

250 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, märkt "GX CE7" i blå färg på ena sidan.

500 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna, märkt "GX CF1" på ena sidan.

1000 mg tablett

Vit, bikonvex, avlång tablett med vit till benvit kärna med en partiell brytskåra på båda sidorna och är märkt "GX CF2" i blå färg på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster (bältros) och oftalmisk zoster hos immunkompetenta vuxna (se avsnitt 4.4).

Valtrex är indicerat för behandling av herpes zoster hos vuxna patienter med lätt eller måttlig immunsuppression (se avsnitt 4.4).

Herpes simplex virus (HSV)-infektioner

Valtrex är indicerat

- för behandling och suppression av HSV-infektioner i hud och slemhinnor omfattande:
 - behandling av primärinfektion av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
 - behandling av recidiv av genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
 - suppression av recidiverande genital herpes hos immunkompetenta vuxna och ungdomar samt hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- behandling och suppression av recidiverande okulära HSV-infektioner (se avsnitt 4.4)

Kliniska studier har inte utförts hos HSV-infekterade patienter vars nedsättning i immunförsvaret beror på andra orsaker än hivinfektion (se avsnitt 5.1)

Cytomegalovirus (CMV)-infektioner:

Valtrex är indicerat för förebyggande behandling mot CMV-infektion och -sjukdom efter transplantation av solida organ hos vuxna och ungdomar (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Varicella zoster virus (VZV)-infektioner – herpes zoster och oftalmisk zoster

Patienterna bör tillrådas att påbörja behandlingen så snart som möjligt efter diagnos av herpes zoster. Det finns inga data på behandling som påbörjats mer än 72 timmar efter första zoster-blåsans uppträdande.

Immunkompetenta vuxna

Dosen till immunkompetenta patienter är 1000 mg tre gånger dagligen under sju dagar (3000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Vuxna med nedsatt immunförsvär

Dosen till patienter med nedsatt immunförsvär är 1000 mg tre gånger dagligen under minst sju dagar (3000 mg total daglig dos) och under två dagar efter skorpbildning av såren. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Hos patienter med nedsatt immunförsvär rekommenderas antiviral behandling då blåsor har bildats inom en vecka eller närhelst före fullständig skorpbildning av såren.

Behandling av herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex att tas två gånger dagligen (1000 mg total daglig dos). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

För recidiverande skov bör behandlingen pågå under tre till fem dagar. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. För recidiverande herpes simplex-infektioner bör behandlingen helst påbörjas redan i prodromalstadiet eller omedelbart då första tecken eller symtom uppträder. Valtrex kan förhindra blåsutveckling när det tas vid första tecken eller symtom på ett HSV-recidiv.

Herpes labialis

Vid herpes labialis (munsår) är valaciklovir 2000 mg två gånger dagligen under en dag en effektiv behandling hos vuxna och ungdomar. Den andra dosen bör tas ungefär 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter den första dosen. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). När denna doseringsregim används bör behandlingen inte överstiga en dag, eftersom det har visats att detta inte bidrar med ytterligare klinisk nytta. Behandlingen ska påbörjas vid det tidigaste symtomet på munsår (t ex stickningar, kliande eller sveda).

Vuxna med nedsatt immunförsvär

Vid behandling av HSV hos vuxna med nedsatt immunförsvär är dosen 1000 mg två gånger dagligen i minst 5 dagar efter utvärdering av allvarlighetsgraden av det kliniska tillståndet och patientens immunologiska status. För primärinfektioner, som kan vara svårare, kan behandlingen behöva förlängas till tio dagar. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). För maximal klinisk nytta ska behandlingen startas inom 48 timmar. Noggrann kontroll av blåsutveckling rekommenderas.

Suppression av recidiverande herpes simplex virus (HSV)-infektioner hos vuxna och ungdomar (≥12 år)

Immunkompetenta vuxna och ungdomar (≥12 år)

Dosen är 500 mg Valtrex att tas en gång dagligen. En del patienter med mycket frekventa recidiv (≥ 10/år utan behandling) kan få ytterligare nytta av att dela upp den dagliga dosen på 500 mg (250 mg två gånger dagligen). Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). Behandlingen bör utvärderas igen efter 6 till 12 månaders terapi.

Vuxna med nedsatt immunförsvar

Dosen är 500 mg Valtrex två gånger dagligen. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan). En ny utvärdering av behandlingen bör göras efter 6 till 12 månaders terapi.

Profylax mot cytomegalovirus (CMV)-infektion och -sjukdom hos vuxna och ungdomar (≥12 år)

Dosen av Valtrex är 2000 mg fyra gånger dagligen. Behandlingen ska påbörjas så tidigt som möjligt efter transplantation. Denna dos bör minskas med hänsyn till kreatininclearance (se Nedsatt njurfunktion nedan).

Behandlingstiden ska vanligen vara 90 dagar, men kan behöva förlängas hos högriskpatienter.

Särskilda patientgrupper

Barn

Effekten av Valtrex hos barn yngre än 12 år har inte utvärderats.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion nedan). Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när Valtrex ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas. Valtrex-dosen bör minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion som visas i tabell 1 nedan.

Hos patienter på intermittent hemodialys bör Valtrex-dosen ges efter att hemodialysen har utförts. Kreatininclearance bör kontrolleras ofta, speciellt under perioder när njurfunktionen förändras snabbt, t ex omedelbart efter njurtransplantation eller engraftment. Doseringen av Valtrex ska justeras därefter.

Nedsatt leverfunktion

Studier med en valaciklovirdos på 1000 mg hos vuxna patienter visar att dosjustering inte krävs hos patienter med lätt eller måttlig cirros (bibehållen syntesfunktion hos levern). Farmakokinetiska data från vuxna patienter med avancerad cirros (försämrad syntesfunktion hos levern och tecken på shuntning från porta till systemkretsloppet) tyder inte på att dosen behöver justeras, men den kliniska erfarenheten är dock begränsad. För högre doser (4000 mg eller mer per dag), se avsnitt 4.4.

Tabell 1: DOSJUSTERING VID NEDSATT NJURFUNKTION

Terapeutisk indikation	Kreatininclearance (ml/min)	Valaciklovir-dosering ^a
Varicella-Zoster Virus (VZV)-infektioner		
<i>Behandling av herpes zoster (bältros) hos immunkompetenta vuxna och vuxna med nedsatt immunförsvar</i>	≥ 50 30 till 49 10 till 29 10	1000 mg tre gånger dagligen 1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen 500 mg en gång dagligen
Herpes Simplex Virus (HSV)-infektioner		
<i>Behandling av HSV- infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	1000 mg två gånger dagligen 1000 mg en gång dagligen
<i>Behandling av herpes labialis (munsår) hos immunkompetenta vuxna och ungdomar (alternativ 1-dagsregim)</i>	≥50 30 till 49 10 till 29 <10	2000 mg två gånger på en dag 1000 mg två gånger på en dag 500 mg två gånger på en dag 500 mg singeldos
<i>Suppression av HSV-infektioner</i>		
- immunkompetenta vuxna och ungdomar	≥ 30 < 30	500 mg en gång dagligen ^b 250 mg en gång dagligen
- vuxna med nedsatt immunförsvar	≥ 30 < 30	500 mg två gånger dagligen 500 mg en gång dagligen
Cytomegalovirus (CMV)-infektioner		
<i>CMV- profylax till vuxna och ungdomar som fått transplantation av solida organ</i>	≥75 50 till <75 25 till <50 10 till <25 <10 eller på dialys	2000 mg fyra gånger dagligen 1500 mg fyra gånger dagligen 1500 mg tre gånger dagligen 1500 mg två gånger dagligen 1500 mg en gång dagligen

^aFör patienter på intermittent hemodialys: under dialysdagarna ska dosen ges efter dialys.

^bFör HSV-suppression hos immunkompetenta personer som tidigare haft ≥10 recidiv/år kan bättre resultat erhållas med 250 mg två gånger per dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot valaciklovir eller aciklovir eller mot något av hjälpämnen (avsnitt 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hydreringsstatus

Var noggrann med att säkerställa adekvat vätskeintag hos patienter som löper risk för uttorkning, särskilt hos äldre.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre

Aciklovir utsöndras via njurarna, därför ska valaciklovidosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt sämre njurfunktion och behovet av dosreducering bör därför beaktas i denna patientgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion löper större risk för utveckling av neurologiska biverkningar och bör övervakas noga

avseende tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen har dessa reaktioner vanligen varit reversibla när behandlingen sätts ut (se avsnitt 4.8).

Användning av högre doser av valaciklovir vid nedsatt leverfunktion och levertransplantation

Det finns inga tillgängliga data på användning av högre valaciklovidoser (4000 mg eller mer per dag) hos patienter med leversjukdom. Specifika studier av valaciklovir vid levertransplantation har inte utförts och därför ska försiktighet iaktas när dagliga doser över 4000 mg ges till dessa patienter.

Användning vid zosterbehandling

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling bedöms vara otillräckligt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med engagemang av inre organ, utbredd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasculära komplikationer bör behandlas med intravenös antiviral terapi.

Vidare bör patienter med nedsatt immunförsvar med oftalmisk zoster eller de som har en hög risk för utbredning av sjukdom och engagemang av inre organ behandlas med intravenös antiviral terapi.

Överföring av genital herpes

Patienter bör tillrådas att undvika samlag vid symtom även om behandling med ett antiviralt medel har inletts. Under suppressiv behandling med antivirala medel är frekvensen av virus spridning påtagligt reducerad. Risken för smittoöverföring är dock fortfarande möjlig. Utöver behandlingen med valaciklovir rekommenderas därför att patienter tillämpar säkrare sexvanor.

Användning vid okulära HSV-infektioner

Kliniskt svar bör kontrolleras noggrant hos dessa patienter. Intravenös antiviral terapi bör övervägas när svaret på oral behandling förväntas vara otillräckligt.

Användning i CMV-infektioner

Effektdata för valaciklovir från transplanterade patienter (ca 200) med hög risk för CMV-sjukdom (t ex CMV-positiv donator/CMV-negativ mottagare eller användningen av induktionsbehandling med anti-tymocytglobulin) tyder på att valaciklovir endast bör användas hos dessa patienter när användningen av valganciklovir eller ganciklovir är utesluten pga säkerhetsproblem.

De höga doser valaciklovir som krävs för CMV-profylax kan leda till mer frekventa biverkningar, inklusive CNS-avvikelse, än lägre doser avsedda för andra indikationer (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas noga avseende förändringar i njurfunktionen och doseringen bör anpassas därefter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Valaciklovir och nefrotoxiska läkemedel bör kombineras med försiktighet, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och förutsätter regelbunden kontroll av njurfunktion. Detta gäller vid samtidig administrering av aminoglykosider, organiska platinumföreningar, jodbehandlade kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin och takrolimus.

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Efter en dos av 1000 mg valaciklovir minskar cimetidin och probenecid den renala utsöndringen av aciklovir med ca 25% och ökar AUC för aciklovir med ca 45% genom hämning av den aktiva renala sekretionen av aciklovir. Intag av cimetidin och probenecid tillsammans med valaciklovir ökar AUC för aciklovir med ca 65%. Samtidig administrering av andra läkemedel (t ex tenofovir) som konkurrerar med eller hämmar aktiv tubulär sekretion kan öka aciklovirs koncentrationer genom denna mekanism. På likartat sätt kan administreringen av valaciklovir öka plasmakoncentrationer av den substans som administreras samtidigt.

Hos patienter som exponeras för högre aciklovirdoser genom valaciklovir (t ex vid doser avsedda för zosterbehandling eller CMV-profylax), ska försiktighet iakttas under samtidig behandling med läkemedel som hämmar aktiv renal tubulär sekretion.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Inga förändringar av maximala koncentrationer eller AUC-värden har observerats vid samtidig administrering av valaciklovir och mykofenolatmofetil till friska frivilliga. Den kliniska erfarenheten av denna kombination är begränsad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd data på användningen av valaciklovir och en medelstor mängd data på användningen av aciklovir under graviditet finns från graviditetsregister (som har dokumenterat graviditetsutfall från kvinnor som har exponerats för valaciklovir eller för peroral eller intravenös aciklovir (den aktiva metaboliten av valaciklovir). Data från 111 respektive 1246 graviditeter (varav i 29 respektive 756 fall har exponeringen skett under första trimestern av graviditeten) och erfarenhet efter marknadsgodkännande tyder inte på någon missbildning eller foster- /neonatal toxicitet. Djurstudier visar inte på reproduktionstoxicitet för valaciklovir (se avsnitt 5.3). Valaciklovir bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Aciklovir, huvudmetaboliten av valaciklovir, utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av valaciklovir förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn eftersom dosen som barnet exponeras för är mindre än 2% av den terapeutiska dosen av aciklovir vid intravenös behandling av neonatal herpes (se avsnitt 5.2). Valaciklovir bör användas med försiktighet under amning och endast när det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten hos råttor som doserats per oralt. Vid höga parenterala aciklovirdoser har testikelatrofi och aspermatogenes observerats hos råttor och hundar. Inga fertilitetsstudier har utförts på människa, men efter 6 månaders daglig behandling av 20 patienter med 400 - 1000 mg aciklovir har inga förändringar i antal, motilitet eller morfologi av spermerna rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Valtrex bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Någon begränsande effekt på dessa aktiviteter förväntas inte baserat på den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som i kliniska prövningar behandlats med Valtrex för åtminstone en indikation var huvudvärk och illamående. Allvarligare biverkningar såsom trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom, akut njursvikt och neurologiska sjukdomar diskuteras mer detaljerat i andra avsnitt av denna information.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.

Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$,
Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$,
Mindre vanliga	$\geq 1/1000$, $< 1/100$,
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$,

Mycket sällsynta <1/10 000

Data från kliniska prövningar har använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategorier om det i studien finns bevis som tyder på ett samband med valaciklovir.

För biverkningar som identifierats från erfarenhet efter marknadsgodkännande, men som inte observerats i kliniska prövningar, har en lågt räknad ("rule of three") frekvens av biverkningar använts för att bestämma biverkningsfrekvenskategori. För biverkningar som identifierats efter marknadsgodkännande och som förknippats med valaciklovir, och observerats i kliniska prövningar, har biverkningsincidensen från studierna använts för att bestämma frekvenskategori. Säkerhetsdatabasen omfattar 5855 personer som exponerats för valaciklovir i kliniska prövningar vilka täcker flera indikationsområden (behandling av herpes zoster, behandling eller suppression av genital herpes och behandling av munsår).

Data från kliniska prövningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Illamående

Data efter marknadsgodkännande

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga Leukopeni, trombocytopeni.

Leukopeni har främst rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunsystemet

Sällsynta Anafylaxi

Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet

Vanliga Yrsel

Mindre vanliga Förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, tremor, agitation

Sällsynta Ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, koma, psykotiska symtom.

Neurologiska störningar, ibland svåra, kan förknippas med encefalopati och omfattas av förvirring, agitation, konvulsioner, hallucinationer, koma. Dessa biverkningar är i allmänhet reversibla och ses vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter med predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4). Hos organtransplanterade patienter som får höga doser (8000 mg dagligen) Valtrex för CMV-profylax förekom neurologiska reaktioner oftare jämfört med lägre doser som används vid andra indikationer.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga Dyspné

Mag-tarmkanalen

Vanliga Kräkningar, diarré

Mindre vanliga Magbesvär

Lever och gallvägar

Mindre vanliga Reversibel ökning av leverfunktionsvärden (t ex bilirubin, leverenzymmer).

Hud och subkutan vävnad

Vanliga Hudutslag inklusive fotosensibilitet, pruritus

Mindre vanliga Urtikaria

Sällsynta Angioödem.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga

Sällsynta

Njursmärta

Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (speciellt hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med högre doser än de rekommenderade doserna).

Njursmärta kan förknippas med njursvikt.

Intratubulär utfällning av aciklovirkristaller i njurarna har också rapporterats. Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tilläggsinformation angående särskilda patientgrupper

Det finns rapporter om njurinsufficiens, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni (ibland i kombination) hos vuxna patienter med gravt nedsatt immunförsvar, speciellt de med avancerad hivsjukdom, som i kliniska prövningar erhållit höga doser (8000 mg dagligen) valaciclovir under längre perioder. Sådana komplikationer har också observerats hos patienter som inte behandlats med valaciclovir men har samma underliggande eller samverkande tillstånd.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Akut njursvikt och neurologiska symtom inklusive förvirring, hallucinationer, agitation, medvetandesänkning och koma har rapporterats hos patienter som fått överdos av valaciclovir. Illamående och kräkningar kan också inträffa. Försiktighet måste iakttas för att förhindra oavsiktlig överdosering. Många av de rapporterade fallen gällde personer med nedsatt njurfunktion och äldre patienter som fick upprepade överdos på grund av att dosen inte minskades på erforderligt sätt.

Behandling

Patienter ska observeras noggrant för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som behandlingsalternativ vid symtomgivande överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATC-kod J05AB11.

Verkningsmekanism

Valaciclovir, ett antiviralt medel, är L-valinestern av aciklovir. Aciklovir är en purin (guanin) nukleosidanalog.

Valaciclovir omvandlas snabbt och nästan fullständigt hos människa till aciklovir och valin, troligtvis genom inverkan av ett enzym som kallas valaciclovirhydrolas.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus med *in vitro* aktivitet mot herpes simplex virus (HSV) typ 1 och typ 2, varicella zostervirus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) och humant herpesvirus 6 (HHV-6). Aciklovir hämmar syntesen av viralt DNA efter fosforylering till den aktiva trifosfatformen.

Det första steget av fosforyleringen kräver en virusspecifik enzymaktivitet. I fallet med HSV, VZV och EBV är detta enzym den virala tymidinkinasen (TK), som bara närvarar i virusinfekterade celler. Selektivitet bibehålles i CMV med fosforyleringen, åtminstone i den del som medieras genom

fosfotransferas genprodukten UL97. Kravet på virusspecifik enzymaktivering för aciklovir förklarar till stor del dess selektivitet.

Fosforyleringsprocessen fullbordas (omvandling från mono- till trifosfat) av cellulära kinaser. Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt virus DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosid analog leder till påtvingat kedjeavbrott, hämmar virusets DNA-syntes och blockerar därmed virusreplikationen.

Farmakodynamiska effekter

Resistens mot aciklovir beror vanligen på en tymidinkinasdefekt fenotyp som resulterar i ett virus som missgynnas i den naturliga värden. Nedsatt känslighet för aciklovir har beskrivits som ett resultat av subtila förändringar i antingen viralt tymidinkinas eller DNA-polymeras. Virulensen av dessa varianter liknar den hos vildtypen av viruset.

Kontroll av kliniska HSV- och VZV-isolat från patienter som får aciklovirbehandling eller -profylax har visat att virus med reducerad känslighet för aciklovir är ytterst sällsynt i immunkompetenta värdar och att det endast påträffas sällan hos individer med svårt nedsatt immunförsvar, t ex organ- eller benmärgstransplanterade patienter, patienter som får kemoterapi för malign sjukdom och hivinfekterade personer.

Kliniska studier

Varicella zoster virusinfektion

Valtrex påskyndar smärtlindringen: det minskar durationen av smärtan och andelen patienter med zosterrelaterad smärta, som innefattar akut- och hos patienter äldre än 50 år, även postherpetisk neuralgi. Valtrex reducerar risken för ögonkomplikationer av oftalmisk zoster.

Intravenös behandling anses i allmänhet som standardbehandling av zoster för patienter med nedsatt immunförsvar. Begränsade data pekar emellertid på en klinisk nytta med valaciklovir vid behandling av VZV-infektion (herpes zoster) hos en del patienter med nedsatt immunförsvar, inklusive de med solid cancer, hiv, autoimmuna sjukdomar, lymfom, leukemi och stamcellstransplantation.

Herpes simplex virusinfektion

Behandling av okulära HSV-infektioner med valaciklovir bör ges i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer.

Studier med valaciklovir vid behandling och suppression av genital herpes utfördes hos patienter som hade en samtidig infektion av hiv och HSV med ett medianvärde av CD4-tal över 100 celler/mm³. Valaciklovir 500 mg två gånger dagligen var överlägset 1000 mg en gång dagligen för suppression av symtomgivande recidiv. Valaciklovir 1000 mg två gånger dagligen för behandling av recidiv var jämförbar med oralt aciklovir 200 mg fem gånger dagligen på herpesskovets varaktighet. Valaciklovir har inte studerats på patienter med svår immunbrist.

Valaciklovirs effekt vid behandling av andra HSV-hudinfektioner har dokumenterats. Valaciklovir har visats vara effektiv vid behandling av herpes labialis (munsår), mukosit till följd av kemoterapi eller strålbehandling, HSV-reaktivering vid kirurgisk ansiktsbehandling och herpes gladiatorum. Baserat på tidigare erfarenhet med aciklovir tycks valaciklovir vara lika effektiv som aciklovir vid behandling av erythema multiforme, herpeseksem och herpetisk infektion i fingerpulpan (herpetisk whitlow).

Valaciklovir har visats minska risken för överföring av genital herpes hos immunkompetenta vuxna när det tas som suppressiv behandling och i kombination med säkrare sexvanor. En dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes med 1484 heterosexuella, immunkompetenta vuxna par med motsatta status gällande HSV-2-infektion. Resultat visade signifikanta riskreduktioner för transmission: 75% (symtomatisk förvärvad HSV-2-infektion), 50% (HSV-2-serokonversion) och 48% (total förvärvad HSV-2-infektion) för valaciklovir jämfört med placebo. Bland dem som deltog i en

substudie för att studera virusutsöndring har valaciklovir signifikant minskat utsöndringen med 73% jämfört med placebo (se avsnitt 4.4. för ytterligare information om transmissionreducering).

Cytomegalovirusinfektion (se avsnitt 4.4)

CMV-profylax med valaciklovir till patienter som får transplantation av solida organ (njure, hjärta) minskar förekomsten av akut avstötning, opportunistiska infektioner och andra herpes virusinfektioner (HSV, VZV). Det finns ingen direkt jämförande studie mot valganciklovir för att definiera det optimala terapeutiska omhändertagandet av organtransplanterade patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir. Biotillgängligheten av aciklovir från valaciklovir är ca 3,3-5,5 gånger högre än tidigare observerats för oralt administrerat aciklovir. Efter oral administrering absorberas valaciklovir väl och snabbt och omvandlas nästan fullständigt till aciklovir och valin. Omvandlingen medieras förmodligen av ett enzym som isolerats från humanlever och som kallas valaciklovir hydrolas. Biotillgängligheten av aciklovir från 1000 mg valaciklovir är 54% och minskas inte med föda. Valaciklovirs farmakokinetik är inte dosberoende. Hastigheten och graden av absorptionen minskar med stegrad dos vilket leder till en mindre än proportionell ökning av C_{max} inom det terapeutiska intervallet och reducerad biotillgänglighet vid doser över 500 mg. Uppskattade farmakokinetiska (PK) parametrar för aciklovir efter singeldoser av 250 mg till 2000 mg valaciklovir till friska personer med normal njurfunktion redovisas nedan.

Aciklovir PK-parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	mikrog/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	timmar (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.mikrog/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maximal koncentration; T_{max} = tiden till maximal koncentration; AUC = area under koncentration-tidskurva. Värden för C_{max} och AUC anger medelvärdet ± standardavvikelse. Värden för T_{max} anger medianen och intervallet.

Maximala plasmakoncentrationer för oförändrat valaciklovir är bara 4% av maximala nivåer för aciklovir, förekommer i median 30 till 100 minuter efter dosering och är vid eller under kvantifieringsgränsen 3 timmar efter doseringen. De farmakokinetiska profilerna för valaciklovir och aciklovir är likartade efter singel- och upprepad dos. Herpes zoster-, herpes simplex- och hivinfektion ändrar inte väsentligen farmakokinetiken för valaciklovir och aciklovir efter oral administrering av valaciklovir jämfört med friska vuxna. Hos de som har transplanterats och som får valaciklovir 2000 mg 4 gånger dagligen är maximala koncentrationer av aciklovir lika eller högre än de koncentrationer hos friska frivilliga som tar samma dos. De beräknade dagliga värdena på AUC är väsentligen större.

Distribution

Bindningen av valaciklovir till plasmaproteiner är mycket låg (15%). Penetrationen till cerebrospinalvätska (CSF), som är oberoende av njurfunktionen, bestämdes genom kvoten av CSF/AUC i plasma och var ca 25% för aciklovir och metaboliten 8-OH-ACV och ca 2,5% för metaboliten CMMG.

Biotransformation

Efter oral administrering omvandlas valaciklovir till aciklovir och L-valin genom första passage metabolismen i tarm och/eller lever. Aciklovir omvandlas i liten utsträckning till metaboliten 9-(karboximetoxi)-metylguanin (CMMG) genom alkohol- och aldehyddehydrogenas och till 8-hydroxiaciklovir (8-OH-ACV) genom aldehydoxidase. Ca 88% av den totala exponeringen i plasma kan tillskrivas aciklovir, 11% CMMG och 1% 8-OH-ACV. Varken valaciklovir eller aciklovir metaboliseras av cytokrom P450-enzymmer.

Elimination

Valaciklovir elimineras i urinen huvudsakligen som aciklovir (mer än 80% av återvunnen dos) och aciklovirmetaboliten CMMG (ca 14% av återvunnen dos). Bara liten mängd av metaboliten 8-OH-ACV detekteras i urinen (<2% of återvunnen dos). Mindre än 1% av den givna valaciklovirdosen återvinns i urinen som oförändrat läkemedel. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir efter både enkel- och upprepad dosering med valaciklovir omkring 3 timmar

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen för aciklovir är korrelerad till njurfunktionen och exponeringen av aciklovir ökar med sämre njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för aciklovir efter valacikloviradministrering omkring 14 timmar, jämfört med omkring 3 timmar för normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Exponering för aciklovir och dess metaboliter CMMG och 8-OH-ACV i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) utvärderades vid steady-state efter upprepad dosering av valaciklovir till 6 personer med normal njurfunktion (genomsnittligt kreatininclearance 111 ml/min, intervallet 91-144 ml/min) som fick 2000 mg var 6:e timme och 3 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medelvärde av CL_{cr} 26 ml/min, intervall 17-31 ml/min) som fick 1500 mg var 12:e timme. I plasma såväl som i CSF, var koncentrationerna av aciklovir, CMMG och 8-OH-ACV i genomsnitt 2, 4 respektive 5-6 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på att vid nedsatt leverfunktion minskar den hastighet med vilken valaciklovir omvandlas till aciklovir men inte graden av omvandlingen. Halveringstiden av aciklovir påverkas inte.

Graviditet

En farmakokinetikstudie med valaciklovir och aciklovir under sen graviditet visar att graviditet inte påverkar valaciklovirs farmakokinetik.

Utsöndring i bröstmjolk

Efter oral administrering av en dos på 500 mg valaciklovir, varierade de maximala koncentrationerna (C_{max}) av aciklovir i bröstmjolk mellan 0,5 och 2,3 gånger de motsvarande serumkoncentrationerna av aciklovir hos modern. Mediankoncentrationen av aciklovir i bröstmjolk var 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l). Med en valaciklovirdos till modern på 500 mg två gånger dagligen skulle det ammande barnet exponeras för en daglig oral aciklovirdos på ca 0,61 mg/kg/dag. Aciklovirs eliminationshalveringstid från bröstmjolk är jämförbar med den från serum. Oförändrat valaciklovir har inte detekterats i serum hos modern, bröstmjolk eller urin från spädbarnet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Valaciklovir påverkar inte fertiliteten i han- och honråttor vid oral dosering.

Valaciklovir var inte teratogent i råttor eller kaniner. Valaciklovir metaboliseras nästan fullständigt till aciklovir. Subkutan administrering av aciklovir i internationellt erkända tester framkallar inte teratogena effekter hos råttor och kaniner. I tilläggsstudier på råttor sågs fostermisbildningar och modertoxicitet i subkutana doser som ger aciklovirplasmanivåer på 100 mikrog/ml (>10 gånger högre än 2000 mg engångsdos valaciklovir till människor med normal njurfunktion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Makrogol
Polysorbat 80 (endast i 500 mg och 1000 mg tabletter)
Blått märkningsbläck FT203 innehållande briljantblått (E133) (endast i 250 mg och 1000 mg tabletter)
Kamaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

250 mg tabletter, 1000 mg tabletter
2 år

500 mg tabletter
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/aluminiumfolie blisterförpackningar.

250 mg tabletter
Förpackningar med 60 tabletter

500 mg tablets
Förpackningar med 10, 30, 42, 90 eller 112 tabletter
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

1000 mg tabletter
Förpackningar med 21 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 250 mg valaciklovir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tablett
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 500 mg valaciklovir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tablett
10 tablett
30 tablett
42 tablett
90 tablett
112 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 1000 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller valaciklovirhydroklorid motsvarande 1000 mg valaciklovir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter
21 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 1000 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciklovir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter
Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter
Valtrex och associerade namn (se bilaga I), 1000 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
valaciclovir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Valtrex är och vad det används för
2. Innan du tar Valtrex
3. Hur du tar Valtrex
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Valtrex ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. Vad Valtrex är och vad det används för

Valtrex tillhör en grupp läkemedel som kallas antivirala medel. Det verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av virus som kallas herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV) och cytomegalovirus (CMV).

Valtrex kan användas till att:

- behandla bältros (hos vuxna)
- behandla HSV-hudinfektioner och genital herpes (hos vuxna och ungdomar över 12 år). Det används också för att hjälpa till att förhindra att dessa infektioner kommer tillbaka.
- behandla munsår (hos vuxna och ungdomar över 12 år)
- förebygga CMV-infektion efter organtransplantation (hos vuxna och ungdomar över 12 år)
- behandla och förebygga HSV-ögoninfektioner.

2. Innan du tar Valtrex

Ta inte Valtrex

- om du är allergisk (överkänslig) mot valaciclovir eller aciklovir, eller mot något av övriga innehållsämnen (se förteckning under avsnitt 6).
- Ta inte Valtrex om detta gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Valtrex.

Var särskilt försiktig med Valtrex

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar Valtrex:

- om du har problem med njurarna
- om du har problem med levern
- om du är äldre än 65 år
- om ditt immunförsvar är dåligt.

Om du är osäker om ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Valtrex.

Förhindra överföring av genital herpes till andra

Om du tar Valtrex för att behandla eller förebygga genital herpes, eller om du tidigare har haft genital herpes, ska du ändå tillämpa säker sex vilket innebär användning av kondom. Det är viktigt för att förhindra att du smittar andra. Du bör inte ha sex om du har genitala sår eller blåsor.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel som påverkar njurarna. Dessa omfattar aminoglykosid, organiska platinumföreningar, jodbehandlade kontrastmedel, metotrexat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin, takrolimus, cimetidin och probenecid.

Tala alltid om för din läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel när du tar Valtrex för behandling av bältros eller efter en organtransplantation.

Graviditet och amning

Valtrex rekommenderas normalt inte till användning under graviditet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att bli gravid, ska du inte ta Valtrex utan att ha rådfrågat läkare. Din läkare kommer då att överväga nyttan för dig mot risken för ditt barn med att ta Valtrex under tiden du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Valtrex kan ha biverkningar som kan påverka din körförmåga.

➔ Undvik att köra bil eller använda maskiner såvida inte du är säker på att du är opåverkad.

3. Hur du tar Valtrex

Ta alltid Valtrex enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren avgör dosen efter orsaken till din behandling. Din läkare ska diskutera detta med dig.

Behandling av bältros

- Den vanliga dosen är 1000 mg (en tablett på 1000 mg eller två tabletter på 500 mg) tre gånger dagligen.
- Du ska ta Valtrex i sju dagar.

Behandling av munsår

- Den vanliga dosen är 2000 mg (två tabletter på 1000 mg eller fyra tabletter på 500 mg) uppdelat på två dostillfällen.
- Den andra dosen ska tas 12 timmar (inte tidigare än 6 timmar) efter första dosen
- Du ska ta Valtrex under endast en dag (två doser).

Behandling av HSV-hudinfektioner eller genital herpes

- Den vanliga dosen är 500 mg (en tablett på 500 mg eller två tabletter på 250 mg) två gånger dagligen.
- Vid förstagsångsinfektionen ska du ta Valtrex i fem dagar, eller upp till tio dagar, om din läkare ordinerat detta. Vid återkommande infektion är behandlingstiden normalt 3-5 dagar.

Som hjälp för att förhindra HSV-infektioner från att komma tillbaka efter att du har haft dem

- Den vanliga dosen är en tablett på 500 mg en gång dagligen.
- Vissa patienter med ofta återkommande infektioner kan ha nytta av att ta en tablett på 250 mg två gånger dagligen.
- Du ska ta Valtrex tills din läkare ordinerar dig att sluta.

För att förhindra dig från att bli infekterad med CMV (*Cytomegalovirus*)

- Den vanliga dosen är 2000 mg (två tabletter på 1000 mg eller fyra tabletter på 500 mg) fyra gånger dagligen.
- Du bör ha ett intervall på 6 timmar mellan varje dos.
- Du bör ta Valtrex så snart som möjligt efter din operation.
- Du bör ta Valtrex under ca 3 månader efter din operation, tills din läkare ordinerar dig att sluta.

Din läkare kan justera din dos av Valtrex:

- om du är äldre än 65 år
 - om du har ett svagt immunförsvar
 - om du har njurproblem.
- ➔ Tala med din läkare innan du tar Valtrex om något av ovanstående gäller dig.

Ta detta läkemedel

- Ta detta läkemedel via munnen.
- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Ta Valtrex vid samma tid varje dag.
- Ta Valtrex enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal.

Personer äldre än 65 år eller personer med njurproblem

Under tiden du tar Valtrex är det mycket viktigt att du dricker vatten regelbundet under dagen. Detta kan hjälpa till att minska de biverkningar som kan påverka njurarna eller nervsystemet. Din läkare kommer att kontrollera om du uppvisar på tecken på detta. Biverkningar från nervsystemet kan vara att man känner sig förvirrad, upprörd, ovanligt sömnig eller dåsig.

Om du tar tagit för stor mängd Valtrex

Valtrex är vanligtvis inte skadligt om du inte använder för stor mängd under flera dagar i följd. Om du tar för många tabletter kan du må illa, kråkas, bli förvirrad, upprörd eller ovanligt sömnig. Tala med din läkare eller apotekspersonal om du har tagit för mycket Valtrex. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Valtrex

- Om du har glömt att ta Valtrex, ta det så fort du kommer ihåg det. Men om det nästan är tid för nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Valtrex orsaka biverkningar hos en del människor. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

Tillstånd som du behöver vara uppmärksam på:

- svåra allergiska reaktioner (anafylaxi). Dessa är sällsynta hos de som tar Valtrex. Snabb utveckling av symtom som:
 - rodnad, kliande hudutslag
 - svullnad av läppar, ansikte, nacke och hals, vilket medför andningssvårigheter (*angioödem*)
 - blodtrycksfall som leder till kollaps.

→ Om du får en allergisk reaktion, sluta med Valtrex och uppsök läkare omgående.

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 användare):

- illamående
- yrsel
- kräkningar
- diarré
- hudreaktioner efter exponering av solljus (*fotosensitivitet*)
- hudutslag.

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare):

- förvirring
- hallucinationer (ser eller hör saker som inte finns)
- dåsighet
- tremor (darrning)
- känsla av upprördhet.

Dessa biverkningar från nervsystemet inträffar vanligtvis hos människor med njurproblem, hos äldre eller hos organtransplanterade patienter som tar höga Valtrex doser, dvs 8 g eller mer per dag. Det blir vanligtvis bättre när Valtrex sätts ut eller när dosen sänks.

Andra mindre vanliga biverkningar:

- andfäddhet (*dyspné*)
- magbesvär
- hudutslag, ibland kliande, nässelutslag (*urtikaria*)
- ländryggssmärta (njursmärta).

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov:

- minskning av antalet vita blodkroppar (*leukopeni*)
- minskning av antalet *blodplättar*, som hjälper blodet att levera sig (*trombocytopeni*)
- ökning av substanser som produceras av levern.

Sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1000 användare)

- ostadig gång eller bristande koordination (*ataxi*)
- långsamt och sluddrigt tal (*dysatri*)
- kramper (*konvulsioner*)
- förändrad hjärnfunktion (*encefalopati*)
- medvetslöshet (*koma*)
- förvirrade eller rubbade tankar

Dessa biverkningar från nervsystemet inträffar vanligtvis hos människor med njurproblem, hos äldre eller hos organtransplanterade patienter som tar höga Valtrex doser, dvs 8 g eller mer per dag. Det blir vanligtvis bättre när Valtrex sätts ut eller när dosen sänks.

Andra sällsynta biverkningar:

- njurproblem vilket yttrar sig som att du kissar liten eller ingen mängd urin.

5. Hur Valtrex ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet (Exp) är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.

- Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är valaciklovir. En tablett innehåller 250 mg, 500 mg eller 1000 mg valaciklovir (som valaciklovirhydroklorid).

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol

Polysorbat 80 (endast i 500 mg och 1000 mg tabletter)

Blått märkningsbläck FT203 innehållande briljantblått (E133) (endast i 250 mg och 1000 mg tabletter)

Karnaubavax

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Valtrex-tabletter packas i polyvinylklorid/aluminiumfolieblister.

Valtrex 250 mg tabletter tillhandahålls i kartonger innehållande 60 filmdragerade tabletter. De är vita och är märkta med "GX CE7" på ena sidan.

Valtrex 500 mg tabletter tillhandahålls i kartonger innehållande 10, 30, 42, 90 eller 112 filmdragerade tabletter. De är vita och är märkta med "GX CF1" på ena sidan.

Valtrex 1000 mg tabletter tillhandahålls i kartonger innehållande 21 filmdragerade tabletter. De är vita och är märkta med "GX CF2" på ena sidan.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike, Bulgarien, Cypern, Tjeckien, Estland, Finland, Tyskland, Grekland, Island, Irland, Lettland, Litauen, Malta, Norge, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Sverige, Storbritannien: Valtrex.

Frankrike, Belgien, Danmark, Italien, Luxemburg, Nederländerna: Zelitrex.

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}
[Kompletteras nationellt]