

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali</u> <u>engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Ausztria	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Ausztria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Ausztria	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Ausztria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Ausztria	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Ausztria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium	Zelitrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Belgium	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium	Zelitrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Cseh Köztársaság	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex 500 mg	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánia	Zelitrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánia	Zelitrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Dánia	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánia	Zelitrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finnország	Valavir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finnország	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franciaország	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franciaország	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Franciaország	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Franciaország	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franciaország	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franciaország	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Németország	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Németország	Valtrex S	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Németország	Valtrex S 250 mg	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Görögország	Valtrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Görögország	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Görögország	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Greece	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Izland	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Izland	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Izland	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Írország	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Olaszország	Zelitrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Olaszország	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Olaszország	Talavir	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Olaszország	Zelitrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Olaszország	Talavir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Olaszország	Zelitrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Olaszország	Talavir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Lettország	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Litvánia	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium	Zelitrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium	Zelitrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Hollandia	Zelitrex 500 mg	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Hollandia	Zelitrex 250 mg	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvégia	Valtrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Norvégia	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvégia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvégia	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugália	Valtrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugália	Valavir	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugália	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Portugália	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugália	Valavir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia	Valtrex	500mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovák Köztársaság	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Szlovák Köztársaság	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štraton 90 1001 Ljubljana Szlovénia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Spanyolország	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valtrex	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Virval	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valaciclovir Allen	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valherpes	1000 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Virval	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valaciclovir Allen	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Spanyolország	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanyolország	Valherpes	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svédország	Valtrex	1 g	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svédország	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svédország	Valtrex	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Nagy-Britannia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Nagy-Britannia	Valtrex	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba hozatali</u> <u>engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Nagy-Britannia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Nagy-Britannia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Nagy-Britannia	Valtrex	250mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKOLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A VALTREX ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A Valtrex egy szájon át szedendő, valaciklovirt (VACV) tartalmazó tabletta; ez a herpeszvírusok elleni ható, aciklovir (ACV) nevű vegyület észterezett előanyaga.

Az aciklovir több herpeszvírus erős és szelektív inhibitora, beleértve az olyan humán kórokozókat, mint a herpes simplex vírus (HSV), a varicella zoster vírus (VZV) és a citomegalovírus (CMV). Az aciklovir a herpeszvírusok DNS-polimerázát gátolja. A valaciklovir a bélben zajló, illetve a májon történő első áthaladás során kialakuló (first pass) anyagcsere útján gyorsan és majdnem teljesen aciklovirrre és L-valinná alakul. A valaciklovir az aciklovir nagy biológiai hasznosulását eredményezi, ami ritkább adagolást tesz lehetővé.

A Valtrex (és kapcsolódó nevek) a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően felkerült azon készítmények CMD(h) által összeállított listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell. Mivel a tagállamok a fenti termék (és kapcsolódó nevei) engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, az Európai Bizottság értesítést küldött a 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdése szerinti hivatalos betérjesztésről, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások eltéréseit, és ily módon harmonizálják az alkalmazási előírásokat az EU egész területén. A CHMP 2008. november 20-án kérdéslistát, valamint három további megoldatlan kérdésekről szóló listát fogadott el.

A GlaxoSmithKline arról állapodott meg az Európai Gyógyszerügynökséggel, hogy a CMC (kémiai, gyártási és ellenőrzési) minőségi adatokat (3. modul) e 30. cikk szerinti betérjesztés során harmonizálja. Az eltérések által érintett területek főként az alkalmazási előírás 4.1., 4.2., 4.3. és 4.6. pontjára vonatkoznak.

4.1. pont Terápiás javallatok

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatai, a jelenlegi nemzeti alkalmazási előírások és a tudományos ismeretek figyelembevételével megvitatta az alábbi javallatokra vonatkozó megfogalmazást:

- 1- Varicella zoster vírus (VZV) okozta fertőzések – herpes zoster,
- 2- Herpes simplex vírus (HSV) okozta fertőzések
- 3- Citomegalovírus (CMV) okozta fertőzések

1. javallat Varicella zoster vírus (VZV) okozta fertőzések – herpes zoster

Az alábbi javallatról állapodtak meg:

„A Valtrex ép immunitású felnőtteknél a herpes zoster (övsömör) és a szemet érintő herpes zoster kezelésére javallt.

A Valtrex enyhe vagy közepes mértékben csökkent immunitású felnőtt betegeknél a herpes zoster kezelésére javallt.”

A CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának arra irányuló javaslatát, hogy töröljék az *„a Valtrex gyorsítja a fájdalom ... és a herpesz után jelentkező idegfájdalom megszűnését”* szövegrészt, az információt az 5.1. pontba helyezték át.

A néhány tagállami alkalmazási előírásban szerepelő, szemet érintő szövődmények megelőzését illetően a CHMP megállapította, hogy ez a VZV-fertőzés kezelésének másodlagos jótékony hatása, ezért a javallatnak ezt a részét az 5.1. pontba illesztett állítással fedték le.

2. javallat - Herpes simplex vírus (HSV) okozta fertőzések

A herpes simplex tekintetében a tagállamok között eltérések mutatkoztak a fertőzés helyét és a kezelésre, szuppresszióra vagy megelőzésre vonatkozó ajánlásokat illetően.

HSV elleni kezelés

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a nemiherpesz-fertőzésre (HSV-2) összpontosító, hat vizsgálatból álló klinikai fejlesztési program keretében értékelte a terméket annak érdekében, hogy igazolja a valaciklovir biztonságosságát és hatásosságát a HSV kezelése terén.

Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy a valaciklovir a placebónál hatásosabb és/vagy az aciklovirrel megegyezően hatásos volt az epizódok időtartamának, a vírusürítésnek és az elváltozások gyógyulásához szükséges időnek a csökkentése tekintetében.

A HSV szuppressziója a halmazott előfordulás (a nemi herpesz simplex ismétlődő epizódjainak) csökkentésére

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két vizsgálatot (123-026 és 123-037) ismertetett a nemi herpesz ismételt megjelenésének szuppressziója terén mutatkozó hatásosság igazolására. A valaciklovir a placebohoz képest szignifikánsan hatásosabban késleltette a nemi herpesz első kiújulásaig eltelt időt (Patel, 1997; Reitano, 1998). Egy közelmúltban végzett metaanalízis (Lebrun-Vignes, 2007) e javallatra nézve további alátámasztó adatokkal szolgált.

A nemi herpesz szuppressziója az átvitel kockázatának csökkentésére

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a HS2AB3009 számú vizsgálatot ismertetette a valaciklovirrel (naponta egyszer 500 mg) végzett szuppresszív terápia hatásosságának alátámasztására. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a nemi herpesz átvitelének VACV-vel végzett megelőzésére vonatkozó javallatot önmagában nem lehet javallatnak tekinteni, hanem az inkább a nemi herpesz kezdeti és ismételt kezeléséhez társul. Ez az információ az alkalmazási előírás 4.4. pontjában szerepel.

A HSV-vel összefüggő szemfertőzések kezelése és szuppressziója

A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos vizsgálatot nyújtott be a perforáló szaruhártya-átültetés után kialakuló, HSV okozta szaruhártya-gyulladás esetén szájon át adott aciklovir hatásosságának értékelésére (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

A jóváhagyott adagokat az aciklovir szisztémás expozíciójának összehasonlító becsléseire alapozták (Weller, 2000). A Weller-vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a valaciklovir a műtét utáni hosszú távú utánkövetés során a herpesz okozta szaruhártya-gyulladás megelőzésében az aciklovirhez hasonló.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy kizárólag korlátozott méretű és ismeretlen minőségű vizsgálatokról számoltak be. Ezenfelül nem foglalkoztak kielégítően a valaciklovir fertőzött szemén végzett alkalmazása után kialakuló, potenciálisan magasabb, szemén belüli aciklovirkoncentráció biztonságosságával. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az egyetlen említendő, szemmel kapcsolatos alkalmazás a *szemet érintő herpes zoster kezelése* legyen.

A CHMP egyetértett abban, hogy az 5.1. pontban szerepeltessék a szemet érintő HSV említését. „*A Valtrex csökkenti a szemet érintő herpes zoster szemszövődményeinek kockázatát*”.

Ajakherpesz-fertőzések (HSV-1)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja e javallat alátámasztására két randomizált, placebokontrollos vizsgálatot nyújtott be (HS230027 és HS0028) [Spruance, 2003], amelyek a VACV egy adagolási rendjének – egy napig naponta kétszer 2000 mg – hatásosságát és biztonságosságát értékelték, placebóval összehasonlítva. E két vizsgálat eredményei alapján a herpesz kezelésével foglalkozó nemzetközi fórum (International Herpes Management Forum, IHMF) [Gilbert, 2007] a más jóváhagyott kezelési rendek alternatívájaként rövid időtartamú, nagy adagban alkalmazott terápiát javasol az ajakherpesz kezelésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja több kulcsfontosságú dokumentumot ismertetett, amelyek a HS230027 és a HS230028 számú vizsgálatot írják le, valamint egy olyan adatelemzést, amely ép immunitású serdülők és felnőttek esetében alátámasztja a rövid időtartamú, nagy adagban alkalmazott terápiát. Ezek között szerepel egy klinikai áttekintés is, amely a hatásosságra vonatkozó döntő jelentőségű vizsgálatok biztonsági és hatásossági adatait ismertetik. A CHMP egyetértett abban, hogy az ajakherpesz esetén egy napig naponta kétszer alkalmazott 2000 mg valaciklovir hatásos kezelés felnőttek és serdülők számára.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy az alábbi javallat: „*A bőrt és nyálkahártyákat érintő HSV-fertőzések kezelése és szuppressziója*” kiterjed az *ajakherpeszre*, és azt a következtetést vonta le, hogy az nem említendő az alkalmazási előírás 4.1. pontjában, ugyanakkor a rövid ideig tartó adagolást a 4.2. pontban meg kell említeni.

A CHMP több körülhatároltabb javallat (azaz ajakherpesz, szemet érintő HSV-fertőzések, az átvitel csökkentése) törléséhez járult hozzá.

Számos javallat, különösen a csökkent immunitású betegek tekintetében, nem minden tagállamban kapott jóváhagyást.

A valaciklovir csökkent immunitású betegeknél végzett, HSV elleni kezelést célzó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát a 123-008 számú vizsgálatban értékelték, a csökkent immunitású betegeknél végzett, HSV elleni kezelés terén azonban korlátozott adatok állnak rendelkezésre a VACV hatásosságának és optimális adagjának alátámasztására.

A HSV szuppressziója HIV-fertőzött betegeknél

A 123-007 és a HS230018 számú vizsgálatot a valaciklovirnak a HIV-fertőzött betegeknél előforduló, kiújuló anogenitális HSV-epizódok szuppressziója terén mutatott biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végezték el (Conant, 2002).

A CHMP az alábbi szöveget hagyta jóvá a herpes simplex vírus elleni kezelésre nézve:

„A Valtrex a következőkre javallt:

- *a bőrt és nyálkahártyákat érintő HSV-fertőzések kezelésére és szuppressziójára, ezen belül*
 - *a nemi herpesz első epizódjának kezelésére ép immunitású felnőtteknél és serdülőknél, valamint csökkent immunitású felnőtteknél*
 - *a nemi herpesz visszatérő epizódjainak kezelésére ép immunitású felnőtteknél és serdülőknél, valamint csökkent immunitású felnőtteknél*
 - *a visszatérő nemi herpesz szuppressziójára ép immunitású felnőtteknél és serdülőknél, valamint csökkent immunitású felnőtteknél*
- *A HSV-vel összefüggő, visszatérő szemfertőzések kezelésére és szuppressziójára.*

3. javallat Citomegalovírus (CMV) okozta fertőzések

A citomegalovírus okozta fertőzések megelőzése néhány tagállamban nem kapott jóváhagyást.

A citomegalovírus a vírussal összefüggő születési rendellenességek, ezen belül a szellemi visszamaradás és a sükettség, egyik fő oka, csökkent immunitású személyeknél pedig – különösen csontvelő-átültetésen és szolid szerv-átültetésen átesett személyeknél –, valamint az immunszuppresszált, például HIV-fertőzött betegeknél súlyos és halálos kimenetelű betegségeket okozhat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két vizsgálatot végzett a VACV ACV-hez vagy placebóhoz viszonyított biztonságosságának és hatásosságának meghatározására, szolid szerv-átültetésen átesett személyeknél a CMV okozta fertőzések és betegségek megelőzése terén.

Az első (123-012 számú vizsgálat) veseátültetésen átesett betegeken végzett, döntő jelentőségű vizsgálat volt, a második (123-031 számú vizsgálat) pedig egy kisebb vizsgálat volt, amelyet szívátültetésen átesett felnőtt betegeken végeztek.

A 123-012 számú vizsgálatban az eredmények azt jelzik, hogy veseátültetésen átesett betegek körében a szájon át adott VACV-vel végzett megelőzés mind a szeropozitív, mind a szeronegatív recipienseknél csökkentette a CMV okozta betegség előfordulását vagy késleltette annak kialakulását. A 123-031 számú vizsgálat eredményei a CMV elleni antigének vérben való megjelenéséig eltelt idő tekintetében szignifikáns különbséget, az akut kilökődést illetően hasonló késleltető hatást, valamint kevesebb opportunistá vagy egyéb herpeszfertőzést mutattak, mindezt a VACV javára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két vizsgálatot ismertetett annak érdekében, hogy alátámassza a VACV alkalmazásának biztonságosságát (123-016 és 123-039 számú vizsgálat). A

ganciklovirrel végzett megelőző intravénás kezelés és a VACV-vel szájon át végzett kezelés biztonsági profilja hasonlóan alakult, és mindkettő hasonlított a placebocsoportéhoz. A jelentett nemkívánatos események a listában szereplő események voltak, és semmilyen új vagy jelentős biztonsági jelzést nem lehetett azonosítani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a valaciklovir igazolt hatásosságot biztosít a CMV által okozott fertőzések és betegségek megelőzésében, és kedvezően befolyásolja az egyéb kimeneteleket, mint a graft kilökődése és az opportunista fertőzések.

A CHMP megállapította, hogy ezek a megállapítások a VACV egy további hatását támasztanak alá, és jóllehet ezt nem lehet elsődleges kezelési javallatként kezelni, az 5.1. pontban azonban megemlíthető.

A CHMP felkérte továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultját, biztosítsa a bizottságot afelől, hogy a valaciklovir haszon/kockázat aránya hasonlóan tekinthető a klinikai gyakorlatban jelenleg széles körben alkalmazott valgancikloviréhez.

Annak igazolására, hogy a valaciklovir biztonságos és hatásos a CMV okozta betegség szervátültetésen átesett személyeknél végzett megelőzésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbi négy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot ismertette: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

A Lowance-vizsgálat igazolta, hogy a valaciklovirrel végzett megelőző kezelés biztonságos és hatásos módja annak, hogy a CMV okozta betegséget veseátültetés után megelőzzék.

Az Egan-vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a nagy adagban adott valaciklovir a kis adagban, szájon át adott aciklovirhez képest szignifikánsan késleltette a CMV elleni antigének megjelenését a vérben, és kedvező hatást gyakorolt a CMV okozta fertőzések, tünetek és betegség megjelenéséig eltelt időre.

A Ljungman-vizsgálat igazolta, hogy a valaciklovir a szájon át adott aciklovirhez képest szignifikánsan hatásosabban csökkentette a CMV-fertőzés előfordulását ($p < 0,0001$), a szájon át adott valaciklovir biztonságossága pedig hasonló volt a nagy adagban adott acikloviréhez.

A Winston-vizsgálat szerzői azt a következtetést vonták le, hogy a szájon át adott valaciklovir az intravénásan adott ganciklovir hatásos alternatívája lehet a CMV okozta betegség csontvelő-átültetést követő megelőzésében.

A CHMP a fenti vizsgálati eredményeket figyelembe véve jóváhagyta a valaciklovir CMV-fertőzés megelőzését célzó alkalmazását. A valaciklovir átültetés esetén végzett megelőző alkalmazását azonban a szolid szerv-átültetésre kell korlátozni.

A CHMP a következő megfogalmazást hagyja jóvá:

„A Valtrex felnőtteknél és serdülőknél végzett szolid szerv-átültetést követően a CMV okozta fertőzések és betegségek megelőzésére javallt”

4.2. pont Adagolás és alkalmazás

A 4.2. pontban eltérések mutatkoztak a tagállamok között. Néhány tagállamban meghatározott helyzetek esetére nagyobb adagot javasolnak, mint más tagállamokban.

Ajakherpesz

A forgalomba hozatali engedély jogosultja néhány tagállamban a valaciklovir nagyobb adagban és rövidebb ideig tartó alkalmazására (egy napig naponta kétszer 2 g) kapott engedélyt az ajakherpesz kezelésére (a herpesz kezelésével foglalkozó nemzetközi fórum [IHMF] klinikai gyakorlati ajánlása [Gilbert, 2007]).

A CHMP úgy vélte, hogy az ajakherpesz ne legyen külön kezelési javallat, az ajakherpeszre vonatkozó adagolást azonban ebben a pontban meg lehetne említeni. A szerepeltetett vizsgálati jelentések azt mutatták, hogy a 2 napos kezelés esetében semmilyen további klinikai előnyt nem állapítottak meg az 1 napos kezeléshez képest (Spruance, 2003). A valaciklovir 1 napos kezelési rendje azonban megfelelő adagolási alternatívát nyújt a betegek számára a hozzáférhető, helyileg alkalmazott terápiákhoz, valamint az aciklovir és a valaciklovir hosszabb ideig tartó kezelési rendjeihez képest.

A CHMP a következőt hagyta jóvá: „*A herpes labialis (ajakherpesz) esetén az egy napig naponta kétszer alkalmazott 2000 mg valaciklovir hatásos kezelés felnőttek és serdülők számára. A második adagot az első adag után 12 órával (6 óránál nem hamarabb) kell bevenni.*”

Veseelégtelenség

Néhány tagállam a biztonsági jelzések alapján felülvizsgálta a herpes zoster kezelésére veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan az adaggal kapcsolatban tett ajánlásokat. A CHMP azt javasolta, hogy veseelégtelenség esetén csökkentsék az adagokat, de a forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleménye az volt, hogy az időseknél és veseelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre vonatkozó mondatok, a megfelelő hidratáltság fenntartása és a veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan javasolt adagcsökkentés betartása, megfelelő és helyénvaló.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette továbbá, hogy a HSV- és VZV-fertőzések elleni kezelésre, valamint a HSV kiújulásának szuppressziójára alkalmazott valaciklovirre vonatkozó, döntő jelentőségű vizsgálatok beválasztási kritériumai olyanok voltak, hogy a jelentős veseelégtelenségben szenvedő legtöbb beteget kizárták. A kritériumok vizsgálatonként változtak, de vagy azokat a betegeket zárták ki, akiknél a szérum kreatininszintje meghaladta a normál érték felső határát ($Scr > ULN$), azaz $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($133 \mu\text{M}$), vagy akiknél a kreatininclearance értéke kisebb volt, mint 35 ml/perc. Az adatok ezért nem voltak elegendők ahhoz, hogy a hatásosságot és biztonságosságot alcsoportonként elemezzék.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának nem volt arra vonatkozó adata, hogy a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a normál vesefunkciójú betegekhez képest olyan mértékben megváltozik a farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggés, hogy hasonló kezelési hatás eléréséhez nagyobb aciklovirexpozícióra lenne szükségük.

Így a valaciklovir különböző adagjainak hatásosságát hasonló vesefunkciójú betegeknél nem vetették össze.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nincsenek arra utaló adatok, amelyek szerint a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a kezelés hatásának eléréséhez nagyobb expozícióra van szükség. A CHMP ebben az esetben 10 ml/perc küszöbértéket javasolt (ez 39–63 közötti becsült expozíciót eredményez, ha $<10 \text{ ml/perc}$, míg 10–30 ml/perc CLcr mellett ez az érték 43–77).

A CHMP elfogadta a csökkentett adagolást veseelégtelenség esetére.

A CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy tárgyalja részletesebben az adagnak az *ajakherpesz* egynapos kezelésekor veseelégtelenség esetére javasolt módosítását. Az adagot már 30–49 ml/perc CLcrea esetén 50%-kal csökkentik, ugyanakkor a varicella zoster okozta fertőzések esetében – amelyeknél a normál adag nagyjából ugyanabba a tartományba esik, mint amelyet az *ajakherpesz* esetére javasoltak – az adagot 30–49 ml/perc CLcrea mellett 33%-kal csökkentik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ismertette az adag módosításának indokolását az *ajakherpesz* veseelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett kezelésére vonatkozóan. Két randomizált, kettős vak, placebokontrollos biztonsági és hatásossági vizsgálatot írtak le a valaciklovir *ajakherpesz* (herpes labialis) kezelését szolgáló alkalmazásának alátámasztására. A kreatininclearance becsült értékei a kezelések és a két vizsgálat tekintetében hasonlóak voltak.

Az *ajakherpesz* kezelésére az adagolás kiválasztását nagy dózisú valaciklovir prodromális időszakban végzett adására alapozták, amellyel az *in vitro* IC99-et meghaladó plazmakoncentrációkat céloztak meg, azon hipotézis alapján, hogy optimális vírusellenes hatást úgy lehetne elérni, ha nagy szisztémás expozíció valósul meg az alatt az idő alatt, amíg a vírusreplikáció átmenetileg nagyobb mértékű a gazdaszervezet immunválaszánál. Ennek megfelelően a valaciklovir adagolási rendjeinek veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozó értékelését elsősorban oly módon számították, hogy az *aciklovir csúskoncentrációja* (C_{max}) közelítse az 50 és 120 ml/perc közötti CLcr értékű betegeknél egy napig naponta kétszer 2000 mg alkalmazásából eredő koncentrációt. Az aciklovir idő függvényében ábrázolt koncentrációjának görbéje alatti teljes területre (AUC) vonatkozó becsléseket szintén figyelembe vették.

Az aciklovir farmakokinetikája és a vesefunkció közötti összefüggések becsléseit a P66-01, P66-02, P66-09 és P66-10 vizsgálat betegeinek adataiból számították, akik a valaciklovir 1000 mg-os adagját kapták.

Az aciklovir biológiai hasznosulása a valaciklovirból az adag növelésével valamelyest csökken. Így az aciklovir veseelégtelenség esetén megváltozott farmakokinetikáján felül ezt a tényezőt is figyelembe kell venni, amikor az adagolás módosítását a $C_{\max}$ és/vagy az AUC értéke alapján kidolgozzák.

A P66-09 vizsgálat eredményei alapján a valaciklovir különböző adagjaiból származó aciklovir relatív biológiai hasznosulásának becsléseiről feltételezték, hogy azok a vesefunkciótól függetlenek.

A valaciklovir javasolt adagolási rendjeit tekintve az aciklovir előre jelzett teljes AUC-értékei a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében magasabbak, mint amelyekre a kevésbé súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél számítanak. Az aciklovirt illetően az elsődleges biztonsági aggályok azonban elsősorban a vesefunkcióra gyakorolt, visszafordítható akut hatásokra vonatkoznak, amelyek abból fakadnak, hogy a vesecsatornácskákban kristályosodás fordulhat elő. Bár ez ritka, az elgondolások szerint inkább a magas csúcskoncentrációkkal áll összefüggésben, semmint az AUC-val. Ezenfelül a $C_{\max}$ és az AUC előrejelzéseikhez választott modelleredmények óvatosak voltak a tekintetben, hogy a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekre nagyobb becsléseket adtak. Mivel az ebben a csoportban várt csúcskoncentrációk a jelek szerint a legalább 50 ml/perc CLcr értékkel rendelkező betegeknél kapott tartomány alsó szélét közelítik, és mivel csupán egyszeri adag alkalmazásáról lenne szó, biztosított a javasolt adagolási rendek helyénvalósága. A $C_{\max}$ és az AUC farmakokinetikai változékonysága (% CV) a különböző adagok és a különböző mértékű veseelégtelenség esetén várhatóan hasonló.

A CHMP megállapította, hogy az ajakherpesz kezelésekor az adag veseelégtelenség esetére javasolt csökkentése valamelyest eltér a más javallatokra vonatkozótól, mivel az adagot a viszonylag kis adag ellenére már 30–49 ml/perc CLcr mellett felezik. Az egyéb javallatoknál, amelyeknél a normál adag az alacsonyabb tartományban van, az adag veseelégtelenség esetére vonatkozó csökkentését nem végzik el, amíg a CLcr 30 ml/perc alá nem csökken, mivel ilyen expozíciós szintek mellett az expozíció 30–49 ml/perc CLcr mellett várt emelkedését nem tekintik nagy biztonsági kockázatnak. A CHMP kérte az ajakherpesz esetére javasolt adagokra vonatkozó indokolást azon aggály miatt, hogy ha az adagot már 49 ml/perc CLcr mellett csökkentik, az potenciálisan elégtelen expozíciót eredményezhet. A benyújtott modellezett adatok azonban azt jelezték, hogy a $C_{\max}$ (amely az állítások szerint fontos az ajakherpesz rövid ideig tartó kezelése szempontjából) és az AUC továbbra is elegendő lesz a 30–49 ml/perc CLcr értékű csoportban. Szem előtt kell tartani, hogy a modellezés néhány nem túl szoros összefüggésen alapul, pl. $C_{\max}$ mint a kreatininclearance függvénye. Mindazonáltal figyelembe véve a viszonylag jóindulatú javallatot, egy konzervatív megközelítés megfelelő lehet a potenciális biztonsági kockázat csökkentésére.

Csökkent immunitású személyek

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a valaciklovir csökkent immunitású betegeknél végzett alkalmazás esetén rendszerint nagyobb adagokban ajánlott, mint ép immunitású személyeknél.

A CHMP kérésének megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultja újra mérlegelte a valaciklovir csökkent immunitású személyeknél, herpes zoster kezelésére történő alkalmazását, és áttekintette a kezelési iránymutatásokat. A francia iránymutatások naponta 3 alkalommal 1000 mg valaciklovirt javasolnak gondos utánkövetéssel [Yeni, 2008]. Az IDSA (fertőző betegségekkel foglalkozó amerikai társaság) naponta háromszor 1000 mg valaciklovirt javasol [Dworkin, 2007], és a leukémia esetén fellépő fertőzések európai konferenciája is ugyanezt a valacikloviradagot ajánlja, legalább 7 napon keresztül [Styczynski, 2009].

Az egyesült államokbeli Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (CDC) azonnali vírusellenes terápia megkezdését tanácsolja a herpes zoster által érintett összes csökkent immunitású betegnél, a bőrtünetek megjelenésétől számítva 1 héten belül, vagy az elváltozások teljes pörkösödése előtt bármely időpontban. HIV-fertőzött betegeknél 7–10 napon át naponta háromszor 1000 mg, szájon át alkalmazott valaciklovir az ajánlott kezelési lehetőség az akut, egy dermatómát érintő lokalizált herpes zoster esetére. Kiterjedt bőrelváltozások vagy gyanítható zsigeri érintettség esetén intravénás aciklovir

adását kell megkezdeni, és a nyilvánvaló klinikai javulás eléréséig kell folytatni [Balfour, 1983]. Az intravénás aciklovirról szájon át alkalmazott vírusellenes terápiára való átállás (a 10–14 napos kezelési ciklus teljesítése érdekében) akkor mérlegelhető, ha az új bőrelváltozások kialakulása megszűnt, és a zsigeri VZV-fertőzés jelei és tünetei javulnak [CDC, 2009].

A CHMP jóváhagyta a megfogalmazást, és elfogadhatónak ítélte a naponta háromszor 1000 mg-os adagolást.

4.3. pont Ellenjavallatok

Néhány tagállamban terhesség és szoptatás esetére további ellenjavallat vonatkozik. Néhány tagállamban pedig az aciklovirrel szemben rezisztens vírus esetére vonatkozik további ellenjavallat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a harmonizált uniós alkalmazási előírásban a „Terhesség és szoptatás” című 4.6. pontban ennek megfelelő elővigyázatossági figyelmeztetést szerepeltetett. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a valaciklovir alkalmazásának terhesség esetén nem kellene ellenjavalltnak lennie.

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, mivel úgy tekintette, hogy az összhangban áll a jelenleg alkalmazandó iránymutatásokkal, és megfelelően tükrözi a rendelkezésre álló adatokat.

A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának arra irányuló javaslatát, hogy a 4.3. pontban ne szerepeltessék a rezisztens vírusokra vonatkozó részt. A vírusok rezisztenciája különbözik az olyan állapotoktól, amikor a gyógyszer biztonsági okokból tilos adni, és különbséget kell tenni a biztonsági kockázat és a csökkent hatásosság között.

A CHMP jóváhagyta az ACV-vel, VACV-vel vagy a VACV-t tartalmazó készítményekkel szembeni túlérzékenységre vonatkozó ellenjavallatokat is.

4.6. pont Terhesség

Az információ mennyisége tagállamonként változik. Hasonló jellegű adatokat adnak meg, de a tényszerű részletezés mértéke jelentősen eltér. Az alkalmazásra vonatkozó ajánlásokban szintén különbségek mutatkoznak.

A kezelőorvos feladata, hogy a valaciklovir meghatározott javallatokban, illetve az egyes várandós vagy szoptató nőknél történő alkalmazásának hasznát és kockázatát értékelje.

A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának arra irányuló javaslatát, hogy ebben a pontban kijelentsék, hogy a valaciklovirt csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kérésnek megfelelően elvégezte a terhességre vonatkozó nyilvántartás lezárása óta keletkezett hozzáférhető információk áttekintését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezenfelül megvizsgálta a terhességről és a terhességek kimeneteléről szóló jelentéseket, amelyek a forgalomba hozatali engedély jogosultjának világszintű klinikai biztonsági adatbázisában rendelkezésre állnak. Ebben a populációban nehéz az expozíció mértékének mennyiségi meghatározása. A közölt szakirodalom elemzése semmilyen új biztonsági aggályt nem mutatott ki a magzatokra vagy az anyákra nézve. A cikkekben leírt veleszületett rendellenességek jelentős hányada a CMV okozta méhen belüli fertőzések ismert nemkívánatos magzati hatásainak felelt meg.

A CHMP az új javaslatot elfogadhatónak találta. A szövegre vonatkozóan azonban kisebb változtatásokat javasoltak, például meghatározták a valaciklovirral és aciklovirral terhesség során szerzett tapasztalatok mennyiségét (ezt csekély, illetve közepes mennyiségűnek írták le), és a rendelkezésre álló adatok szemléltetése érdekében beillesztették a terhességre vonatkozó nyilvántartás záró vizsgálati jelentéséből származó megfelelő történeti számadatokat.

4.8. pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy az összes javasolt gyakoriságot támassa alá, és az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás szerint, a megfelelő alátámasztó adatokkal együtt nyújtsa be a felülvizsgált 4.8. pontot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy a statisztikai szignifikanciától függetlenül foglalkozzon a nemkívánatos eseményekkel.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ennek megfelelően vizsgálta felül a 4.8. pontot. A spontán jelentésekből azonosított nemkívánatos események tekintetében a gyakoriságot a kérésnek megfelelően „nem ismert” megjelöléssel említik. A klinikai vizsgálatokban azonosított nemkívánatos eseményekre a klinikai vizsgálatokban megfigyelt összesített gyakoriság alapján jelöltek ki gyakorisági kategóriát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a klinikai vizsgálatokban alkalmazott mintanagyság/expozíció tisztázására a kérésnek megfelelően a 4.8. pontba bevezető szöveget illesztett. A klinikai vizsgálati adatbázis mintanagysága a 4 különböző javallatban a valaciklovirre vonatkozó döntő vizsgálatokból származó összesített adatokon alapul. Ezeknek a vizsgálatokat azért választották ki, mivel a valaciklovirrel kezelt általános populációra vonatkozó termékbiztonsági profilra nézve ezek a leginkább reprezentatív jellegűek, nagyjából 5855 beteget fednek le. Az 5855 beteg összetétele a következő: herpes zoster kezelése (n=967); nemi herpesz kezelése (n=1160, nagy adag, valamint n=1203, kis adag); nemi herpesz szuppressziója (n=1009, nagy adag, valamint n=269, kis adag); ajakherpesz kezelése (n=609, nagy adag, valamint n=638, kis adag).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kérésnek megfelelően a forgalomba hozatal után született adatokból azonosított reakciókra vonatkozóan – az alkalmazási előírásra vonatkozó felülvizsgált iránymutatások figyelembevétele érdekében – újraszámította a mellékhatások gyakorisági kategóriáit. A forgalomba hozatali engedély jogosultja tisztázta, hogy a fent leírtak szerint négy javallatra vonatkozó, összesített klinikai vizsgálati adatokból álló klinikai vizsgálati adatbázist használták a forgalomba hozatal után azonosított mellékhatások gyakoriságainak újraszámítására. Az ebben a klinikai vizsgálati adatbázisban szerepeltetett vizsgálatok kiválasztása a valaciklovirrel kezelt általános populációra vonatkozó termékbiztonsági profilt tükrözik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján azonosított mellékhatásokra vonatkozóan a dokumentumokban szereplő válaszokat tartalmazó táblázatban ismertette az újraszámított mellékhatás-gyakoriságokat és az alátámasztó elemzéseket. Olyan helyzetekben, amikor a vizsgálatokban különböző előfordulási gyakoriságok szerepeltek, a leginkább konzervatív megközelítést alkalmazták, azaz a gyakorisági kategóriát a gyakoribb előfordulásra alapozták.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy közöljön becslést az ép, illetve csökkent immunitású személyeknél kialakult rezisztencia gyakoriságáról az egyes klinikai vizsgálatokban, hogy a forgalomba hozatal utáni adatok fényében megvizsgálják azt.

Az aciklovirrel szemben rezisztens HSV prevalenciája a herpeszvírusok ellen irányuló vírusellenes szerek közel három évtizede növekvő klinikai alkalmazása ellenére alacsony és változatlan maradt. A vírussal, gazdaszervezettel és a gyógyszerrel összefüggő tényezők egyedi kombinációja magyarázza, hogy miért nem jelent meg rezisztencia az általános populációban, továbbá miért valószínűtlen, hogy a valaciklovir alkalmazása növeli az aciklovirrel szemben rezisztens HSV prevalenciáját.

A valaciklovir aktív metabolitjával, az aciklovirrel szembeni HSV-rezisztenciáról plakkredukciós próbával meghatározva azt állapították meg, hogy ép immunitású személyeknél kevesebb mint 1%, csökkent immunitású személyeknél pedig 5–6% körül van. Ezek az adatok azt támasztják alá, hogy a rezisztencia kialakulásával kapcsolatos potenciál nem rontotta a valaciklovir megállapított haszon/kockázat arányát.

Az aciklovirrel szembeni rezisztencia előfordulási gyakorisága stabil, az elmúlt közel három évtizedben – amióta az aciklovir hozzáférhető – nem változott, és nem tér el a kezelt és a kezeletlen betegek között.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja átfogó beszámolóval szolgált az ép és csökkent immunitású személyeknél a klinikai vizsgálatokban megfigyelt rezisztencia gyakoriságáról.

A következtetés összefoglalásként kifejti, hogy az aciklovirrel szemben rezisztens HSV prevalenciája nem változott jelentős mértékben az elmúlt három évtized során. A HSV rezisztenciája ép immunitású személyeknél alacsony, 1%-nál kevesebb, míg immunszuppresszált személyeknél kb. 5–6%, amit hasonlóképpen alacsonynak tekintenek. Ezek a megfigyelések mindkét csoportban alátámasztják a

HSV elleni kezelés biztonságosságát, jöllehet a növekvő rezisztencia lehetőségét folyamatosan figyelemmel kell kísérni.

5.1. pont Farmakodinámiás tulajdonságok

A CHMP elfogadta, hogy ebbe a pontba illesszenek hivatkozást, amely szerint a valaciklovir ép immunitású felnőtteknél csökkenti a nemi herpesz átvitelének kockázatát, ha azt szuppresszív terápiaként alkalmazzák, és az illető egyidejűleg biztonságosabb módon él nemi életet.

A kemoterápia vagy transzplantáció sikere gyakran a kezelés vagy a műtét után végzett immunszuppresszió időszakában jelentkező fertőzések miatt kerül veszélybe, a látens vírusok reaktiválódása különösen gyakori (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

A CHMP megállapította, hogy a valaciklovir biztonságos és hatásos alkalmazását alátámasztó vizsgálatokra kizárólag HIV-fertőzötteknél került sor, és nagyrészt olyan betegeknél, akiknél a CD4 sejtek száma nem mutatott súlyos csökkenést. A valaciklovir azonban hatásosnak bizonyult a herpes labialis (ajakherpesz), a kemoterápia vagy sugárkezelés miatt kialakult nyálkahártya-gyulladás, az arc ránctalanítását követő HSV-reaktiváció és a herpes gladiatorum kezelésében.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

A CHMP arra kérte a forgalomba hozatalai engedély jogosultját, hogy értékelje a nemzeti szinten jóváhagyott uniós alkalmazási előírások összes többi pontját, és ahol eltérések mutatkoznak, javasoljon megfelelő változtatásokat a szövegben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a valaciklovir alkalmazási előírásainak harmonizálására, figyelembe véve az összes gyógyszerészeti kizserelést és az összes adagolást, amely jelenleg legalább egy európai tagállamban engedéllyel rendelkezik. A naprakésszé tett adatok figyelembevételével egyedi dokumentációt nyújtottak be.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által ismertett válaszokat és indokolást kielégítőnek találta.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kérésének megfelelően a minőséggel foglalkozó modult szintén harmonizálták.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyekre vonatkozóan a Valtrexhez és a kapcsolódó nevekhez (lásd az I. mellékletet) kapcsolódó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta
Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta
Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 1000 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettánként.
500 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettánként.
1000 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

250 mg-os tablett

Fehér, mindkét oldalán domború, hosszúkás tablett, fehér-törfehér színű maggal, az egyik oldalán kék „GX CE7” jelöléssel.

500 mg-os tablett

Fehér, mindkét oldalán domború, hosszúkás tablett, fehér-törfehér színű maggal, az egyik oldalán „GX CF1” bevéséssel.

1000 mg-os tablett

Fehér, mindkét oldalán domború, hosszúkás tablett, fehér-törfehér színű maggal, mindkét oldalán törővonalal, az egyik oldalán kék “GX CF2” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Varicella zoster vírus (VZV) fertőzések – herpes zoster

A Valtrex a herpes zoster (övsömör) és a zoster ophthalmicus kezelésére javallott ép immunrendszerű felnőtteknél (lásd 4.4 pont).

A Valtrex a herpes zoster kezelésére javallott enyhén vagy közepesen immunszupprimált felnőtt betegeknek (lásd 4.4 pont).

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzések

A Valtrex javallott

- A bőr és a nyálkahártya HSV fertőzéseinek kezelésére és szuppressziójára, beleértve

- a genitális herpes első epizódjának kezelését ép immunrendszerű felnőtteknél és serdülőknél, valamint immunhiányos felnőtteknél
- a genitális herpes kiújulásának kezelését ép immunrendszerű felnőtteknél és serdülőknél, valamint immunhiányos felnőtteknél
- a visszatérő genitális herpes szuppresszióját ép immunrendszerű felnőtteknél és serdülőknél, valamint immunhiányos felnőtteknél
- Visszatérő HSV okozta szemfertőzések kezelésére és szuppressziójára (lásd 4.4 pont)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat olyan HSV-fertőzött betegeken, akik a HIV fertőzésen kívüli más okból voltak immunhiányosak (lásd 5.1 pont).

Cytomegalovírus (CMV) fertőzések:

A Valtrex javallott a CMV fertőzés és betegség megelőzésére parenchymás szerv átültetését követően felnőtteknél és serdülőknél (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Varicella zoster vírus (VZV) fertőzések – herpes zoster és zoster ophthalmicus

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a kezelést ajánlott a herpes zoster diagnózisa után minél hamarabb elkezdni. Nincsenek adatok a zoster kiütés megjelenése után 72 órával elkezdett kezeléssel.

Ép immunrendszerű felnőttek

Az ép immunrendszerű felnőttek adagja naponta háromszor 1000 mg, hét napig (a teljes napi adag 3000 mg). Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás).

Immunhiányos felnőttek

Az immunhiányos felnőttek adagja naponta háromszor 1000 mg, legalább hét napig (a teljes napi adag 3000 mg) és még 2 napig a léziók leszáradása után. Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás).

Immunhiányos felnőtteknél az antivirális kezelés a hólyagok megjelenését követő egy héten belül vagy a léziók leszáradása előtt bármikor javasolt.

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzések kezelése felnőtteknél és serdülőknél (12 éves kortól)

Ép immunrendszerű felnőttek és serdülők (12 éves kortól)

Az adag naponta kétszer 500 mg Valtrex (a teljes napi adag 1000 mg). Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás).

A kiújuló epizódok kezelése 3-5 napig kell tartson. Első megjelenéskor, amikor a tünetek súlyosabbak lehetnek, a kezelés időtartama akár 10 nap is lehet. A kezelést a lehető leghamarabb el kell kezdeni. Visszatérő herpes simplex esetén a kezelést legjobb már a prodromális szakaszban, vagy rögtön az első tünetek megjelenése után elkezdni. A Valtrex megakadályozza a léziók kifejlődését, ha szedését a visszatérő HSV első jeleinél vagy tüneteinek kezdődik.

Herpes labialis

Herpes labialis (ajakherpesz) esetén naponta kétszer 2000 mg valaciklovir egy napig adva hatásos kezelés felnőttek és serdülők számára. A második adagot kb. 12 órával (de nem korábban mint 6 órával) az első adag után kell bevenni. Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás). Ezt az adagolási rendet alkalmazva, a kezelés nem lehet

hosszabb mint egy nap, mivel a hosszabb kezelésnek nincs bizonyított klinikai előnye. A kezelést a tünetek megjelenése (pl. bizsergő, viszkető vagy égető érzés) után a lehető leghamarabb el kell kezdeni.

Immunhiányos felnőttek

Immunhiányos felnőtteknél a HSV kezelésére az adag naponta kétszer 1000 mg legalább 5 napig, a beteg klinikai állapota súlyosságának és immunológiai státuszának értékelését követően. A kezdeti epizódok esetében, amelyek súlyosabbak lehetnek, a kezelést 10 napig is lehet folytatni. Az adagolást amilyen hamar csak lehet, el kell kezdeni. Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás). A maximális klinikai előny elérése érdekében a kezelést 48 órán belül meg kell kezdeni. Tanácsos a léziók kifejlődésének gondos ellenőrzése.

A visszatérő herpes simplex vírus (HSV) fertőzések szuppressziója felnőtteknél és serdülőknél (12 éves kortól)

Ép immunrendszerű felnőttek és serdülők (12 éves kortól)

A Valtrex adagja naponta egyszer 500 mg. Azoknál, akiknél a fertőzés gyakran kiújul (kezelés nélkül évente 10-szer vagy többször), jobb eredmény érhető el az 500 mg-os napi adag két részre osztásával (naponta kétszer 250 mg). Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás). A terápiát 6-12 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Immunhiányos felnőttek

A Valtrex adagja naponta kétszer 500 mg. Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás). A terápiát 6-12 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

A cytomegalovírus (CMV) fertőzés és betegség profilaxisa felnőtteknél és serdülőknél (12 éves kortól)

A Valtrex adagja naponta négyszer 2000 mg, a szervátültetés után a lehető leghamarabb elkezdve. Ezt az adagot a kreatinin-clearance-nek megfelelően kell csökkenteni (lásd alább: Vesekárosodás).

A kezelés időtartama általában 90 nap, de nagy kockázatú betegeknel szükség lehet hosszabb kezelésre.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

A Valtrex hatékonyságát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknel nem vizsgálták.

Időskor

Időskorban számolni kell a vesekárosodás lehetőségével, és az adagot ennek megfelelően kell megállapítani (lásd alább: Vesekárosodás). A megfelelő hidratáltságot fenn kell tartani.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek Valtrex-kezelésekor körültekintően kell eljárni. A megfelelő hidratáltságot fenn kell tartani. Vesekárosodásban szenvedő betegek Valtrex adagját az 1. táblázat szerint kell meghatározni.

Intermittáló hemodialízist kapó betegeknek a Valtrex-et a hemodialízis után kell bevenniük. A kreatinin-clearance-et rendszeresen ellenőrizni kell, különösen azokban az időszakokban, amikor a vesefunkció gyorsan változik, például közvetlenül a vesetranszplantáció után. A Valtrex adagját megfelelően módosítani kell.

Májkárosodás

Felnőtt betegeknel 1000 mg valaciklovirral folytatott vizsgálatok azt mutatták, hogy enyhe, vagy közepesen súlyos cirrhosisban (a máj szintetizáló funkciója megtartott) nincs szükség dózismódosításra. Előrehaladott cirrhosisban (a máj szintetizáló funkciója károsodott, és bizonyított a

portális-szisztémás söntkeringés) szenvedő betegek farmakokinetikai adatai nem indokolják a dózis módosítását, azonban ezen a téren a klinikai tapasztalatok korlátozottak. A magasabb dózisokkal kapcsolatban (napi 4000 mg vagy annál több) lásd a 4.4 pontot.

1. táblázat: DÓZISMÓDOSÍTÁS VESEKÁROSODÁSBAN

Terápiás javallat	Kreatinin-clearance (ml/perc)	Valaciklovir adag ^a
Varicella-Zoster vírus (VZV) fertőzések		
<i>Herpes zoster (övsömör)</i> ép immunitású és immunhiányos felnőtteknél	≥50 30 – 49 10 – 29 10	1000 mg naponta háromszor 1000 mg naponta kétszer 1000 mg naponta egyszer 500 mg naponta egyszer
Herpes simplex vírus (HSV) fertőzések		
<i>HSV fertőzések kezelése</i>		
- ép immunitású felnőttek és serdülők	≥30 <30	500 mg naponta kétszer 500 mg naponta egyszer
- immunhiányos felnőttek	≥30 <30	1000 mg naponta kétszer 1000 mg naponta egyszer
<i>Herpes labialis (ajakherpesz) kezelése</i> ép immunitású felnőtteknél és serdülőknél (alternatív egynapos adagolás)	≥50 30 – 49 10 – 29 <10	2000 mg kétszer egy nap alatt 1000 mg kétszer egy nap alatt 500 mg kétszer egy nap alatt 500 mg egyszeri adag
<i>HSV fertőzések szuppressziója</i>		
- ép immunitású felnőttek és serdülők	≥30 <30	500 mg naponta egyszer ^b 250 mg naponta egyszer
- immunhiányos felnőttek	≥30 <30	500 mg naponta kétszer 500 mg naponta egyszer
Cytomegalovírus (CMV) okozta fertőzések		
<i>CMV profilaxis parenchymás szerv átültetésében részesült felnőtteknél és gyermekeknél</i>	≥75 50 – <75 25 – <50 10 – <25 <10 vagy dialízisen	2000 mg naponta négyszer 1500 mg naponta négyszer 1500 mg naponta háromszor 1500 mg naponta kétszer 1500 mg naponta egyszer

^a Intermittáló hemodialízist kapó betegeknek az adagot a dialízis napján, a dialízis után kell bevenniük.

^b Ép immunrendszerű betegeknek, akik fertőzése évente 10-szer vagy annál többször kiújul, a HSV fertőzés szuppressziója jobb eredménnyel érhető el naponta kétszer 250 mg adagolásával.

4.3 Ellenjavallatok

Valaciklovirral, aciklovirral, vagy a gyógyszer bármely más összetevőjével szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hidratáltság:

Azoknál a betegeknél, különösen az időseknél, akiknél fennáll a dehidráció veszélye, figyelmet kell fordítani a megfelelő folyadékbevitelre.

Alkalmazása vesekárosodás esetén és időskorban

Az aciklovir renális clearance útján ürül, ezért a valaciklovir adagját vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Idős betegeknél nagyobb a valószínűsége a vesefunkció csökkenésének, ezért ebben a betegcsoportban gondolni kell az adagok csökkentésére. Mind időskorban, mind a vesekárosodásban szenvedő betegeknél fokozott a neurológiai mellékhatások

kialakulásának a veszélye, ezért az ilyen betegek szoros megfigyelést igényelnek ezen hatások tekintetében (lásd 4.8 pont). A bejelentett esetekben ezek a reakciók a kezelés abbahagyásával általában megszűntek (lásd 4.8 pont).

Magasabb valaciklovir adagok alkalmazása májkárosodásban és májtranszplantáció esetén

Nincsenek adatok nagyobb dózisok (napi 4000 mg vagy annál több) alkalmazásával kapcsolatban májbetegeknél. Nem végeztek speciális vizsgálatokat valaciklovirral májátültetésben, ezért 4000 mg vagy nagyobb valaciklovir adagok alkalmazásakor óvatosan kell eljárni ilyen betegek esetében.

Alkalmazása zoster kezelésére

A klinikai választ szorosan monitorozni kell, különösen károsodott immunrendszerű betegeknél. Ha az orális terápiára adott válasz nem látszik elegendőnek, mérlegelni kell intravénás antivirális kezelés alkalmazását.

Szövődményes herpes zosterben szenvedő betegeknél, vagyis visceralis érintettség, kiterjedt zoster, motoros neuropathia, encephalitis és cerebrovascularis szövődmények megjelenése esetében, intravénás antivirális kezelésre van szükség.

Ezen túlmenően, a zoster ophthalmicus fertőzésben szenvedő immunhiányos betegeknél vagy azoknál, akiknél nagy a betegség szétterjedésének és a visceralis szervek érintettségének a kockázata, intravénás antivirális kezelést kell alkalmazni.

A genitalis herpes átvitele

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a szexuális érintkezést, ha tüneteik vannak, még akkor is, ha már elkezdték az antivirális kezelést. A szuppresszív antivirális kezelés alatt a vírusürítés gyakorisága jelentősen csökken. Mindazonáltal, az átvitel kockázata továbbra is megmarad. Ezért a valaciklovir kezelésen túlmenően ajánlott, hogy a beteg biztonságos nemi életet éljen.

Alkalmazása HSV okozta szemfertőzésekben

Ezeknél a betegeknél a klinikai választ gondosan figyelni kell. Megfontolandó az intravénás antivirális kezelés, ha az orális terápiára adott válasz valószínűleg nem kielégítő.

Alkalmazása CMV fertőzésekben

A valaciklovir hatékonyságára vonatkozó adatok transzplantáción átesett betegeknél (~200), akiknél nagy a CMV betegség kockázata (pl. CMV-pozitív donor/CMV-negatív recipiens, vagy anti-timocita globulin indukciós kezelés alkalmazása), arra utalnak, hogy a valaciklovirt ezeknél a betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha biztonságossági okokból a valganciklovir vagy ganciklovir alkalmazása eleve kizárható.

A CMV profilaxisához szükséges nagy valaciklovir adagok következtében megnőhet a mellékhatások, köztük a központi idegrendszeri zavarok gyakorisága, az egyéb indikációkban alkalmazott alacsonyabb adagok mellett megfigyelttekkel összehasonlítva (lásd 4.8 pont). A betegeket gondosan meg kell figyelni a vesefunkció változásai tekintetében, és az adagolást e szerint kell beállítani (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A valaciklovir nefrotoxikus gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazása körültekintést igényel, különösen károsodott vesefunkciójú betegek esetében, és a vesefunkció rendszeres ellenőrzését teszi szükségessé. Ez vonatkozik az aminoglikozidok, szerves platinavegyületek, jódtartalmú kontrasztanyagok, metotrexát, pentamidin, foszkarnet, ciklosporin és takrolimusz egyidejű alkalmazására.

Az aciklovir elsősorban változatlan formában, aktív renális tubuláris szekréció útján, a vizelettel ürül. 1000 mg valaciklovir adása után a cimetidin és a probenecid 25%-kal csökkenti az aciklovir renális

clearance-ét, és 45%-kal növeli az aciklovir AUC-értékét, az aciklovir aktív renális szekréciója gátlásával. A valaciklovirral együtt adott cimetidin és probenecid kb. 65%-kal növelte az aciklovir AUC-értékét. Egyidejűleg alkalmazott más gyógyszerek (pl. a tenofovir), amelyek az aktív tubuláris szekrécióval versenyeznek vagy gátolják azt, ezzel a mechanizmussal növelhetik az aciklovir koncentrációját. Hasonlóképpen, a valaciklovir is növelheti az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját.

Nagy aciklovir expozíciónak kitett betegeknél (pl. zoster kezelésére vagy CMV profilaxisára alkalmazott dózisok) az aktív renális tubuláris szekréciót gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

Az aciklovir, és egy, a transzplantált betegeknél alkalmazott immunszuppresszív gyógyszer, a mikofenolát-motefil inaktív metabolitja AUC-értékének emelkedését tapasztalták, amikor ezeket a gyógyszereket együtt alkalmazták. Egészséges önkénteseknél nem észlelték a csúcskoncentrációk vagy az AUC-értékek változását valaciklovir és mikofenolát-motefil együttadása esetében. Ezzel a kombinációval korlátozottak a klinikai tapasztalatok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A valaciklovir alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű, és az aciklovirral kapcsolatban nem túl nagyszámú adat áll rendelkezésre a terhességi regiszterekben (amelyek olyan nők terhességének a kimenetelét írták le, akik valaciklovirt vagy orális vagy intravénás aciklovirt [a valaciklovir aktív metabolitja] kaptak); 111 és 1246 terhesség kimenetele (29 és 756 expozíció a terhesség első trimeszterében, ebben a sorrendben), és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utaltak malformatívot okozó vagy foetalis/neonatalis toxicitásra. Az állatokon végzett kísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást a valaciklovir esetében (lásd 5.3 pont). A valaciklovir terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Az aciklovir, a valaciklovir fő metabolitja, kiválasztódik az anyatejbe. Mindazonáltal nem várható, hogy terápiás dózisokban a valaciklovirnak káros hatása lenne a szoptatott újszülöttre/csecsemőre, mivel a gyermek szervezetébe jutott dózis kevesebb, mint az újszülöttkori herpes kezelésére alkalmazott intravénás aciklovir terápiás dózisának 2%-a (lásd 5.2 pont). A valaciklovirt szoptatás alatt körültekintően kell alkalmazni és csakis akkor, ha klinikailag indokolt.

Termékenység

Orálisan adva a valaciklovir nem befolyásolta a patkányok termékenységét. Parenterálisan alkalmazott nagy aciklovir adagoknál here atrófiát és aspermatogenezist figyeltek meg patkányokban és kutyákban. Nem végeztek humán fertilitási vizsgálatokat valaciklovirral, de 20 betegnél, akik 6 hónapig napi 400-1000 mg aciklovirt kaptak, nem találtak változást a spermaszámban, motilitásban vagy morfológiában.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Annak megítélésénél azonban, hogy a beteg képes-e gépjárművet vezetni vagy gépet kezelni, figyelembe kell venni a beteg általános állapotát és a Valtrex mellékhatásprofilját. Továbbá, a hatóanyag farmakológiájából nem jelezhető előre ilyen káros hatás.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakoribb mellékhatások, melyekről a klinikai vizsgálatokban legalább egy indikációban Valtrex-szel kezelt betegek beszámoltak, a fejfájás és a hányinger volt. A súlyosabb mellékhatások, úgy mint a thrombotikus thrombocytopeniás purpura/hemolytikus uraemiás szindróma, az akut veseelégtelenség és a neurológiai tünetek leírása más pontok alatt található.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva.

A mellékhatások osztályozására használt gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$,
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$,
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$,
Ritka	$\geq 1/10,000 - < 1/1000$,
Nagyon ritka	$< 1/10,000$

A mellékhatások gyakorisági kategóriáinak meghatározása során klinikai vizsgálati adatokat használtak fel, ha a vizsgálatokban bizonyítható volt az összefüggés a valaciklovirral.

Olyan mellékhatások esetében, melyeket forgalombahozatal után azonosítottak, de klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, a legkonzervatívabb pontbecslést („hármasszabály”) alkalmazták a gyakorisági kategória meghatározásához. A forgalombahozatal után a valaciklovirral kapcsolatosként azonosított és klinikai vizsgálatokban is tapasztalt mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriát a vizsgálatban való előfordulás gyakorisága alapján határozták meg. A klinikai vizsgálati biztonságossági adatbázis 5855 beteg adatait tartalmazza, akik klinikai vizsgálatokban több indikációban kaptak valaciklovirt (herpesz zoster kezelésére, genitális herpesz kezelésére/szuppressziójára, ajakherpesz kezelésére).

Klinikai vizsgálati adatok

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hányinger

Forgalombahozatal utáni adatok

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Leukopenia, thrombocytopenia

Leukopeniát többnyire immunhiányos betegeknél jelentettek.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Anafilaxia

Pszichiátriai kórképek, idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Szédülés

Nem gyakori: Zavartság, hallucinációk, beszűkült tudatállapot, tremor, nyugtalanság

Ritka: Ataxia, dysarthria, konvulziók, encephalopathia, kóma, pszichotikus tünetek.

Az - esetenként súlyos - neurológiai zavarok az encephalopathiával állhatnak kapcsolatban, ilyenek a zavartság, nyugtalanság, konvulziók, hallucinációk és a kóma. Ezek az események általában reverzibilisek, és többnyire olyan betegeknél tapasztalhatók, akiknek vesekárosodása van, vagy más hajlamosító tényezőkkel rendelkeznek (lásd 4.4 pont). Transzplantált betegeknél, akik nagy Valtrex adagokat kaptak (napi 8000 mg-ot) a CMV fertőzés megelőzésére, a neurológiai mellékhatások gyakrabban fordultak elő, mint a más indikációkban használt alacsonyabb dózisok mellett.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Nehézlégzés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hányás, hasmenés

Nem gyakori: Hasi diszkomfort

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: Májfunkciós értékek (bilirubin, májenzimek) átmeneti emelkedése

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Kiütések, beleértve a fényérzékenységet, pruritus

Nem gyakori: Csalánkiütés

Ritka: Angioödéma

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: Vesefájdalom

Ritka: Vesekárosodás, akut veseelégtelenség (különösen idős vagy károsodott vesefunkciójú betegeknél, akik az ajánlottól magasabb adagokat kapnak)

A vesefájdalom veseelégtelenséghez is társulhat.

Beszámoltak aciklovir kristályok intratubuláris kicsapódásáról is a vesében. A kezelés alatt biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt (lásd 4.4 pont).

További információk különleges betegcsoportokról

Beszámoltak veseelégtelenségről, microangiopathiás haemolyticus anaemiáról és thrombocytopeniáról (néha kombinációban) súlyosan immunhiányos felnőtt betegeknél, különösen előrehaladott HIV-fertőzötteknél, akik hosszú ideig nagy dózisú (napi 8000 mg) valaciklovirt kaptak klinikai vizsgálatokban. Ezeket az jelenségeket olyan valaciklovir-kezelésben nem részesült betegeknél is megfigyelték, akik hasonló alap- vagy társbetegségekből szenvedtek.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

Valaciklovir túlادagolás után leírtak akut veseelégtelenséget és neurológiai tüneteket, így zavartságot, hallucinációkat, izgatottságot, beszűkült tudatállapotot és kómát. Hányinger és hányás is előfordulhat. Ügyelni kell a véletlenszerű túlادagolás elkerülésére. A jelentett esetek többségében károsodott vesefunkciójú és idős betegeknél történt ismételt túlادagolás, a megfelelő dóziscsökkentés elmaradása miatt.

Kezelés

A beteget gondosan meg kell figyelni, hogy nem jelentkeznek-e mérgezés jelei. A hemodialízis jelentősen növeli az aciklovir eltávolítását a vérből, ezért ez a tünetekkel járó túlادagolás esetén megfontolandó kezelési lehetőség.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nukleozidok és nukleotidok, kivéve a reverz transzkriptáz-gátlókat, ATC kód: J05AB11

Hatásmechanizmus

A valaciklovir antivirális szer, az aciklovir L-valin észtere. Az aciklovir egy purin (guanin) nukleozid analóg.

A valaciklovir gyorsan és majdnem teljesen aciklovirrú és valinná alakul, valószínűleg egy valaciklovir-hidroláznak nevezett enzim segítségével.

Az aciklovir a herpes vírusok specifikus inhibitora, *in vitro* hat a herpes simplex vírus (HSV) 1-es és 2-es típusára, a varicella zoster vírusra (VZV), a cytomegalovírusra (CMV), az Epstein-Barr vírusra (EBV) és a humán herpes vírus 6-ra (HHV-6). Az aciklovir gátolja a herpes vírus DNS szintézisét, miután foszforilációval az aktív trifoszfát formájává alakult.

A foszforiláció első lépéséhez egy vírus-specifikus enzimre van szükség. A HSV, VZV és EBV esetében ez az enzim a virális timidin-kináz (TK), ami csak a vírussal fertőzött sejtekben van jelen. A szelektivitás a CMV-nél legalább részben fennmarad a foszforilációval, amelyet a foszfortranszferáz gén által termelt UL97 közvetít. Az, hogy vírus-specifikus enzim szükséges az aciklovir aktiválásához, jórészt megmagyarázza annak szelektivitását.

A foszforiláció folyamatát (a monofoszfátból trifoszfáttá történő átalakítást) celluláris kináz enzimek fejezik be. Az aciklovir–trifoszfát, a vírus DNS-polimeráz kompetitív inhibitora, és ennek a nukleozid analógnak a beépülése szükségszerű lánclezárást eredményez, ami leállítja a vírus DNS szintézisét és a vírusreplikációt.

Farmakodinámiai hatások

Az aciklovirral szembeni rezisztencia általában a timidin-kináz-hiányos fenotípusnak köszönhető, ami olyan vírust eredményez, amely kedvezőtlen helyzetbe kerül a gazdasejtben. Az aciklovirral szembeni csökkent érzékenységet a virális timidin-kináz vagy DNS-polimeráz alig észrevehető megváltozása okozza. Ezeknek a variánsoknak a virulenciája a vad típusú vírusokéhoz hasonló.

Aciklovir-kezelésben vagy profilaxisban részesülő betegekből származó klinikai HSV és VZV izolátumok megfigyelésekor kiderült, hogy az aciklovirral szemben csökkent érzékenységű vírus rendkívül ritka az ép immunrendszerű gazdaszervezetben, és nem gyakran megtalálható súlyosan immunhiányos egyéneknél, azaz szerv- vagy csontvelő-transzplantáltakban, malignus betegségek miatt kemoterápiában részesülő betegeknél és humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzötteknél.

Klinikai vizsgálatok

Varicella zoster vírus fertőzés

A Valtrex gyorsítja a fájdalom megszűnését: hatására rövidebb ideig tart és kevesebb betegnél jelentkezik a zosterrel kapcsolatos fájdalom, amelybe beletartozik az akut, és 50 évesnél idősebb betegeknél a postherpeses neuralgia is. A Valtrex csökkenti a zoster ophthalmicus szemet érintő szövődeményeinek a kockázatát.

Immunhiányos betegeknél a zoster standard kezelésének általában az intravénás kezelést tekintik; mindazonáltal, korlátozott számban vannak olyan adatok, melyek szerint a valaciklovirnak van klinikai előnye VZV fertőzésben (herpes zoster) egyes immunhiányos betegeknél, köztük olyanoknál, akiknek parenchymás szervet érintő rájuk van, HIV-ben, autoimmun betegségben, lymphomában, leukaemiában szenvednek, vagy összejt beültetést kaptak.

Herpes simplex vírus fertőzés

HSV által okozott szemfertőzéseknel a valaciklovir alkalmazásakor figyelembe kell venni a megfelelő terápiás irányelveket.

A valaciklovirt a genitális herpes kezelésében és szuppressziójában olyan HIV/HSV társfertőzött betegeknél vizsgálták, akik átlagos CD4 száma 100 sejt/mm^3 fölött volt. Naponta kétszer 500 mg valaciklovir jobb eredménnyel szüntette meg a visszatérő tüneteket, mint 1000 mg naponta egyszer. A kiújulások kezelésére naponta kétszer adott 1000 mg valaciklovirnak a hatása hasonló volt, mint a herpes epizódok alatt naponta ötször per os adott 200 mg-nak. A valaciklovirt nem vizsgálták súlyos immunhiányos betegeknél.

Igazolták, hogy a valaciklovir más HSV okozta bőrfertőzések kezelésében is hatékony. A valaciklovir hatékonynak bizonyult a herpes labialis (ajakherpesz), a kemoterápia vagy sugárkezelés okozta nyálhártyagyulladás, az arcplasztika utáni HSV reaktiválódás és a herpes gladiatorum kezelésében. Az aciklovirral szerzett korábbi tapasztalatok alapján a valaciklovir valószínűleg ugyanolyan hatékonyan alkalmazható, mint az aciklovir az erythema multiforme, herpeses ekzema és a herpes okozta körömágy-gyulladás kezelésére.

Kimutatták, hogy a valaciklovir szuppresszív kezelésként alkalmazva, biztonságos nemi élet mellett csökkenti a genitális herpes átadásának kockázatát ép immunrendszerű betegeknél. Egy kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálatban 1484 heteroszexuális, ép immunrendszerű felnőtt pár vett részt, akik egyike HSV-2 fertőzött volt, a másik nem. Az eredmények az átvitel kockázatának jelentős csökkenését mutatták: a valaciklovir esetében ez 75% (szimptomás HSV-2 átvitel), 50% (HSV-2 szerokonverzió), és 48% (teljes HSV-2 átvitel) volt, a placebóval összehasonlítva. Egy vírusürítési alvizsgálatban a valaciklovir jelentős mértékben, 73%-kal csökkentette a vírusürítést a placebóhoz képest (lásd 4.4 pont, az átvitel csökkentésével kapcsolatos további információk).

Cytomegalovírus fertőzés (lásd 4.4 pont)

A CMV megelőzésére adott valaciklovir parenchymás szerv (vese, szív) átültetésére kerülő betegeknél csökkenti a graft akut kilökődését, az opportunista fertőzéseket és más herpes vírus fertőzéseket (HSV, VZV). Nem végeztek közvetlen összehasonlító vizsgálatokat valganciklovirral parenchymás szerv-transzplantált betegek optimális kezelésének meghatározása céljából.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A valaciklovir az aciklovir pro-drug-ja. Az aciklovir biohasznosulása valaciklovirból megközelítőleg 3,3-5,5-ször nagyobb az orális aciklovir esetében tapasztaltnál. Szájon át történő alkalmazás után a valaciklovir jól felszívódik, és majdnem teljesen átalakul aciklovirra és valinná. Ezt a konverziót minden valószínűség szerint egy, a májból izolált valaciklovir-hidroláz nevű enzim közvetíti. Az aciklovir biohasznosulása 1000 mg valaciklovirból 54%, és ezt az étel nem csökkenti. A valaciklovir farmakokinetikája nem arányos a dózissal. A felszívódás sebessége és mértéke a dózis növekedésével csökken, emiatt a C_{max} a terápiás dózistartományban az arányosnál kisebb mértékben nő, és 500 mg feletti adagoknál csökken a biohasznosulás. Az aciklovir farmakokinetikai (PK) paramétereinek becsült értékét egyszeri 250-2000 mg valaciklovir adagok után normális veseműködésű egészséges alanyoknál az alábbi táblázat mutatja.

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

C_{max} = csúcskoncentráció; T_{max} = a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő; AUC = a koncentráció-idő görbe alatti terület. A C_{max} - és AUC-értékek közepes ± standard eltérést jelentenek. A T_{max} -értékek medián és tartomány értékek.

A változatlan valaciklovir plazma csúcskoncentrációja mindössze 4%-a a legmagasabb aciklovir szintnek, az adag bevétele után átlagosan 30-100 perccel alakul ki, és három órával a bevétele után már nem mutatható ki. A valaciklovir és az aciklovir farmakokinetikai profilja hasonló egyszeri és ismételt adagok után. A herpes zoster, herpes simplex és HIV fertőzés nem módosítja jelentősen a valaciklovir és az aciklovir farmakokinetikáját valaciklovir orális alkalmazása után, egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. Naponta négyszer 2000 mg valaciklovirral kezelt szervtranszplantált betegeknél az aciklovir plazma csúcskoncentrációja hasonló vagy magasabb volt, mint az azonos dózist kapó egészséges önkénteseknél. A becsült napi AUC-értékek észrevehetően magasabbak.

Eloszlás

A valaciklovir plazmafehérjéhez való kötődése nagyon alacsony (15%). A CSF penetráció, amit a CSF/plazma AUC arány határoz meg, független a vesefunkciótól, és kb. 25% volt az aciklovir és annak 8-OH-ACV metabolitja, és kb. 2,5% a CMMG metabolit esetében.

Biotranszformáció

Szájon át alkalmazva, a valaciklovir intestinalis és/vagy hepatikus first-pass metabolizmussal aciklovirra és *L*-valinná alakul. Az aciklovirt kismértékben az alkohol és az aldehyd-dehidrogenáz 9(karboxi-metoxi)metilguaninná (CMMG), az aldehyd-oxidáz pedig 8-hidroxi-aciklovirra (8-OH-ACV) metabolizálja. A teljes kombinált plazma expozíció megközelítőleg 88%-át az aciklovir, 11%-át a CMMG és 1%-át a 8-OH-ACV adja. A P450 enzimek sem a valaciklovirt, sem az aciklovirt nem metabolizálják.

Elimináció

A valaciklovir a vizelettel ürül, elsősorban aciklovir (a visszanyert adag több mint 80%-a) és CMMG metabolit (a visszanyert adag kb. 14%-a) formájában. A 8-OH-ACV metabolit a vizeletben csak kis mennyiségben mutatható ki (a visszanyert adag kevesebb, mint 2%-a). Az alkalmazott valaciklovir adag kevesebb, mint 1%-a ürül a vizelettel változatlan formában. Normális veseműködésű betegeknél az aciklovir eliminációs felezési ideje egyszeri és ismételt adagolás után körülbelül 3 óra.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az aciklovir eliminációja a veseműködéstől függ, és az aciklovir expozíció a vesekárosodás mértékének arányában emelkedik. Végstádiumú vesebetegségben az aciklovir átlagos eliminációs felezési ideje a valaciklovir alkalmazása után megközelítőleg 14 óra, míg normális veseműködés esetén ugyanez 3 óra (lásd 4.2 pont).

Az aciklovir, valamint a CMMG és 8-OH-ACV metabolitok expozícióját a plazmában és a cerebrospinális folyadékban egyensúlyi állapotban értékelték többszöri valaciklovir adagok után 6 normális veseműködésű betegnél (átlagos kreatinin-clearance 111 ml/perc, tartomány 91-144 ml/perc), akik 2000 mg-ot kaptak 6 óránként, és 3, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél (közepes CLcr 26 ml/perc, tartomány 17-31 ml/perc), akik 1500 mg-ot kaptak 12 óránként. A plazmában és a cerebrospinális folyadékban is, az aciklovir, a CMMG és a 8-OH-ACV koncentrációk ebben a sorrendben átlagosan 2-szer, 4-szer és 5-6-szor voltak magasabbak súlyos vesekárosodásban, mint normális veseműködés esetén.

Májkárosodás

Farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a májkárosodás csökkenti a valaciklovir aciklovirra történő átalakulásának a sebességét, de nem befolyásolja az átalakulás mértékét. Az aciklovir felezési ideje nem változik.

Terhesség

A valaciklovir és aciklovir farmakokinetikájának vizsgálata késői terhességben azt mutatja, hogy a terhesség nem befolyásolja a valaciklovir farmakokinetikáját (lásd 4.6 pont).

Átjutás az anyatejbe

500 mg valaciklovir orális alkalmazása után az aciklovir csúcskoncentrációja (C_{max}) az anyatejben 0,5-2,3-szorosa volt a megfelelő anyai aciklovir szérumszintnek. Az átlagos aciklovir koncentráció az anyatejben 2,24 mikrogram/ml (9,95 mikromol/l) volt. Napi kétszer 500 mg valaciklovirt szedő szoptató nőknél ez a szint kb. 0,61 mg/kg/nap orális aciklovir adagnak megfelelő expozíciót jelent az újszülött számára. Az aciklovir anyatejből történő eliminációs felezési ideje azonos a szérum felezési

idővel. A valaciklovir változatlan formában nem mutatható ki az anya szérumában, az anyatejben vagy az újszülött vizeletében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Szájon át alkalmazva a valaciklovir nem volt hatással a hím vagy nőtény patkányok termékenysége.

A valaciklovir nem volt teratogén patkányokban és nyulakban. A valaciklovir szinte teljesen aciklovirrâ metabolizálódik. Nemzetközileg elfogadott vizsgálatokban a szubkután alkalmazott aciklovir nem volt teratogén patkányokban és nyulakban. Patkányokkal végzett további vizsgálatokban magzati rendellenességeket és anyai toxicitást figyeltek meg 100 mikrogram/ml aciklovir szintet produkáló szubkután adagoknál (több mint 10-szerese annak, amit 2000 mg egyszeri valaciklovir okoz normál veseműködésű betegeknél).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid

Makrogol

Poliszorbát 80 (csak az 500 mg-os és 1000 mg-os tabletta)

FT203 kék jelölőtinta, mely briliáns kéket (E133) tartalmaz (csak a 250 mg-os és 1000 mg-os tableta)

Karnauba viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

250 mg-os tabletta, 1000 mg-os tabletta

Két év

500 mg-os tabletta

Három év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polivinil-klorid/alumínium fólia buborécsomagolás.

250 mg-os tabletta

60 tablettát tartalmazó csomagolás.

500 mg-os tabletta

10, 30, 42, 90 vagy 112 tablettát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

1000 mg-os tabletta

21 tablettát tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta
[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]
Valaciklovir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta
[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]
Valaciklovir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta
[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]
Valaciklovir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
10 tablettá
30 tablettá
42 tablettá
90 tablettá
112 tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

Valaciklovir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 1000 mg filmtabletta
[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]
Valaciklovir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg valaciklovir (valaciklovir-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
21 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 1000 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

Valaciclovir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 5000 mg filmtabletta

Valtrex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 1000 mg filmtabletta

[Lásd I.melléklet – a tagállam tölti ki]

Valaciclovir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához, gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Valtrex és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Valtrex szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Valtrex-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Valtrex-et tárolni?
6. További információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Valtrex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Valtrex az úgynevezett antivirális gyógyszerek csoportjába tartozik. Elpusztítja a herpes simplex (HSV), a varicella zoster (VZV) vírusokat és a cytomegalovírust (CMV), vagy megállítja azok növekedését.

A Valtrex az alábbi esetekben alkalmazható:

- övsömör kezelésére (felnőtteknél)
- HSV okozta bőrfertőzések és genitális herpesz kezelésére (felnőtteknél és 12 évesnél idősebb serdülőknél). Alkalmazzák ezen a fertőzések kiújulásának megelőzésére is.
- ajakherpesz kezelésére (felnőtteknél és 12 évesnél idősebb serdülőknél)
- CMV okozta fertőzés megelőzésére szervátültetés után (felnőtteknél és 12 évesnél idősebb serdülőknél)
- a szem HSV fertőzéseinek kezelésére és megelőzésére

2. Tudnivalók a Valtrex szedése előtt

Ne szedje a Valtrex-et

- Ha allergiás (túlérzékeny) a valaciclovirra, az aciklovirra vagy a készítmény bármely más összetevőjére (a 6. pontban felsorolva).
- Ne szedje a Valtrex-et, ha ez érvényes Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni a Valtrex-et.

A Valtrex fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mielőtt elkezdi szedni a Valtrex-et, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- veseproblémái vannak
- májproblémái vannak
- Ön 65 évesnél idősebb
- gyenge az immunrendszere

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkoznak-e Önre, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni a Valtrex-et.

Előzze meg a genitális herpesz átadását másoknak

Ha a genitális herpesz kezelésére vagy megelőzésére Valtrex-et szed, vagy ha korábban már volt genitális herpesz fertőzése, éljen biztonságos nemi életet, beleértve a kondom használatát. Ez nagyon fontos annak érdekében, hogy másokat ne fertőzzön meg. A herpeszes hólyagok vagy kiütések fennállása idején tartózkodnia kell a nemi élettől.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövény készítményeket is.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha olyan gyógyszereket szed, melyek befolyásolják a veseműködést. Ilyenek az aminoglikozidok, a szerves platinavegyületek, a jódtartalmú kontrasztanyagok, a metotrexát, a pentamidin, a foszkarnet, a ciklosporin, a takrolimus, a cimetidin és a probenecid.

Mindig tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét egyéb gyógyszereiről, ha övsömör kezelésére vagy szervátültetés után Valtrex-et szed.

Terhesség és szoptatás

A Valtrex szedése terhesség idején általában nem ajánlott. Ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez, ne szedje a Valtrex-et anélkül, hogy kikérte volna orvosa tanácsát. Kezelőorvosa a várható előnyöket és a lehetséges kockázatokat figyelembe véve mérlegeli, hogy a terhesség és a szoptatás ideje alatt tanácsos-e Valtrex-et szednie.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Valtrex mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez szükséges képességeket.

→ Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, ha nem biztos benne, hogy nem jelentkezik ilyen hatás.

3. Hogyan kell szedni a Valtrex-et?

A Valtrex-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ön számára rendelt adag attól függ, hogy az orvos mire írta fel a Valtrex-et. Ezt orvosa el fogja mondani Önnek.

Övsömör kezelése

- A szokásos adag 1000 mg (egy 1000 mg-os tabletta vagy két 500 mg-os tabletta) naponta háromszor.
- A Valtrex-et hét napig kell szednie.

Ajakh herpesz kezelése

- A szokásos adag 2000 mg (két 1000 mg-os tabletta vagy négy 500 mg-os tabletta) naponta kétszer.
- A második adagot 12 órával (de nem korábban mint 6 órával) az első adag után kell bevennie.
- A Valtrex-et csak egy napig kell szedni (két adag).

HSV okozta bőrfertőzések és genitális herpesz kezelése

A szokásos adag 500 mg (egy 500 mg-os tableta vagy két 250 mg-os tabletta) naponta kétszer.

A fertőzés első megjelenésekor a Valtrex-et 5 napig, vagy legfeljebb 10 napig kell szedni, a kezelőorvos utasítása szerint. Kiújuló fertőzés esetében a kezelés ideje rendszerint 3-5 nap.

A meglévő HSV fertőzések kiújulásának megelőzése érdekében

- A szokásos adag egy 500 mg-os tabletta naponta egyszer.
- Azoknál, akiknél a fertőzés gyakran visszatér, hatásosabb, ha naponta kétszer vesznek be egy 250 mg-os tablettát.
- A Valtrex-et addig kell szednie, amíg az orvos nem állítja le a kezelést.

CMV (cytomegalovírus) fertőzés megelőzése

- A szokásos adag 2000 mg (két 1000 mg-os tabletta vagy négy 500 mg-os tabletta) naponta négyszer.
- Két adag bevétele között kb. 6 óra teljen el.
- A Valtrex szedését a műtétet követően a lehető leghamarabb el kell kezdeni.
- A Valtrex-et kb. 90 napig kell szedni a műtét után, az orvos útmutatása szerint.

Kezelőorvosa módosíthatja a Valtrex adagját, ha:

- Ön elmúlt 65 éves
 - gyenge az immunrendszere
 - veseproblémái vannak
- ➔ Mondja el orvosának, mielőtt elkezdi szedni a Valtrex-et, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.

A gyógyszer bevétele

- Ezt a gyógyszert szájon át kell bevenni.
- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- Mindennap ugyanabban az időpontban szedje a Valtrex-et.
- Az orvos vagy a gyógyszerész utasításait követve szedje a Valtrex-et.

65 évesnél idősebb betegek, vagy akiknek veseproblémái vannak

Nagyon fontos, hogy amíg a Valtrex-et szedi, rendszeresen igyon vizet napközben. Ez segít csökkenteni a vesét vagy az idegrendszert érintő mellékhatásokat. Ezeknek a jeleit kezelőorvosa gondosan figyelni fogja. Az idegrendszeri mellékhatások közé tartozhat a zavartság, a nyugtalanság, a szokatlan álmodás.

Ha az előírtnál több Valtrex-et vett be

A Valtrex általában nem ártalmas, kivéve, ha túl nagy adagokat több napig alkalmaznak. Ha túl sok tablettát vett be, hányinger, hányás, zavartság, nyugtalanság vagy szokatlan álmodás jelentkezhet. Ha túl sok Valtrex-et vett be, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Valtrex-et

- Ha elfelejtette bevenni a Valtrex-et, vegye be azt, amint eszébe jut. Ha azonban közel van a következő adag bevitelének ideje, várjon addig.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Valtrex is okozhat mellékhatásokat. Ezzel a gyógyszerrel a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Állapotok, amelyekre figyelni kell:

- súlyos allergiás reakciók (*anafilaxia*). Valtrex szedése során ritkán fordulnak elő. A tünetek gyorsan alakulnak ki és az alábbiak lehetnek:
 - kipirulás, viszkető bőrkivetés
 - az ajak, az arc, a nyak és a torok duzzanata, ami légzési nehézséget okozhat (*angio-ödéma*)
 - ájulással járó vérnyomásesés.
- ➔ Ha allergiás reakció jelentkezik, hagyja abba a Valtrex szedését, és azonnal menjen orvoshoz.

Nagyon gyakori mellékhatások (ezek 10 beteg közül több, mint 1-nél jelentkezhetnek):

- fejfájás

Gyakori mellékhatások (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- hányinger
- szédülés
- hányás
- hasmenés
- napfény hatására kialakuló bőrreakciók (*fényérzékenység*).
- kiütés

Nem gyakori mellékhatások (ezek 100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- zavartság
- nem létező dolgok látása vagy hallása (*hallucinációk*)
- nagyfokú álmoság
- remegés
- izgatottság

Ezek az idegrendszeri mellékhatások általában veseproblémában szenvedő, időskorú és transzplantált betegeknek fordulnak elő, akik 8 gramm vagy annál is több Valtrex-et szednek naponta. A Valtrex abbahagyása vagy az adag csökkenése után rendszerint jobban lesznek.

Más nem gyakori mellékhatások:

- légszomj (*diszpnoe*)
- hasi diszkomfort
- kiütés, amely néha viszket, és csalánkiütésre emlékeztet (*urtikária*)
- fájdalom a hát alsó részében (vesefájdalom)

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatások:

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (*leukopénia*)
- a véralvadásban szerepet játszó *vérlémezkek* számának csökkenése (*trombocitopénia*)
- a máj által termelt anyagok szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások (ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- bizonytalan járás és a koordináció hiánya (*ataxia*)
- lassú, érthetetlen beszéd (*dizartria*)
- görcsrohamok (konvulziók)
- megváltozott agyműködés (*enkefalopátia*)
- eszméletvesztés (*kóma*)

- zavaros vagy összezavart gondolatok

Ezek a mellékhatások általában veseproblémában szenvedő, időskorú és transzplantált betegeknél fordulnak elő, akik 8 gramm vagy annál is több Valtrex-et szednek naponta. A Valtrex abbahagyása vagy a dózis csökkenése után rendszerint jobban lesznek.

Más ritka mellékhatások:

- veseproblémák, amikor is Ön kevés vizeletet ürít vagy egyáltalán nem tud vizeletet üríteni.

5. Hogyan kell a Valtrex-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Valtrex-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. További információk

Mit tartalmaz a Valtrex

- A hatóanyag a valaciklovir. Minden tabletta 250 mg, 500 mg vagy 1000 mg valaciklovirt tartalmaz (valaciklovir-hidroklorid formájában).

Egyéb összetevők:

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid

Makrogol

Poliszorbát 80 (csak az 500 mg-os és 1000 mg-os tabletta)

FT203 kék jelölőtinta, mely briliáns kéket (E133) tartalmaz (csak a 250 mg-os és 1000 mg-os tableta)

Karnauba viasz

Milyen a Valtrex készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Valtrex polivinil-klorid/alumínium fólia buboréksomagolásban kapható.

A 250 mg-os tabletta 60 filmtablettát tartalmazó dobozban kapható. A tabletta fehér színű, egyik oldalán „GX CE7” jelölés van.

Az 500 mg-os tabletta 10, 30, 42, 90 vagy 112 filmtablettát tartalmazó dobozban kapható. A tabletta fehér színű, egyik oldalán „GX CF1” jelölés van.

Az 1000 mg-os tabletta 21 filmtablettát tartalmazó dobozban kapható. A tabletta fehér színű, egyik oldalán „GX CF2” jelölés van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. melléklet – a tagállam tölti ki]

{neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

Ausztria, Bulgária, Ciprus, Cseh Köztársaság, Észtország, Finnország, Görögország, Izland, Írország, Lettország, Litvánia, Málta, Nagy-Britannia, Németország, Norvégia, Portugália, Románia, Spanyolország, Svédország, Szlovákia, Szlovénia: Valtrex

Belgium, Dánia, Franciaország, Hollandia, Luxembourg, Olaszország: Zelitrex

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {HH/ÉÉÉÉ}.

[A tagállam tölti ki]