

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEI TITOLARI
DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austria	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Zelitrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Zelitrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Bulgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex, UB6 0NN Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex, UB6 0NN, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Regno Unito	Valtrex 500 mg	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danimarca	Zelitrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danimarca	Zelitrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danimarca	Zelitrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Estonia	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finlandia	Valavir	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finlandia	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francia	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francia	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germania	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germania	Valtrex S	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germania	Valtrex S 250 mg	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanda	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanda	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37135 Verona, Italia	Zelitrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A, Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37135 Verona, Italia	Zelitrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37135 Verona, Italia	Zelitrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lettonia	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Lettonia	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lituania	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Zelitrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Zelitrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 ONN, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Olanda	Zelitrex 500 mg	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Olanda	Zelitrex 250 mg	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Portogallo	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portogallo	Valtrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portogallo	Valavir	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portogallo	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portogallo	Valavir	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portogallo	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portogallo	Valavir	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Romania	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Slovacchia	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Repubblica Slovacchia	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Slovenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovenia	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valtrex	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Virval	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valaciclovir Allen	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valherpes	1000mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Spagna	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Virval	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valaciclovir Allen	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spagna	Valherpes	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svezia	Valtrex	1 g	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svezia	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Svezia	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Regno Unito	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Regno Unito Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Regno Unito	Valtrex	500mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Regno Unito Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Regno Unito	Valtrex	250mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VALTREX E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Valtrex è una compressa orale contenente valaciclovir (VACV), il profarmaco esterificato del composto antierpetico Aciclovir (ACV).

Aciclovir è un inibitore potente e selettivo di una serie di virus erpetici, tra cui il virus herpes simplex patogeno per l'uomo (HSV), il virus varicella zoster (VZV) e il citomegalovirus (CMV). Aciclovir inibisce la DNA polimerasi dei virus erpetici. Valaciclovir viene convertito rapidamente e quasi completamente in aciclovir ed L-valina attraverso il metabolismo di primo passaggio intestinale ed epatico. Valaciclovir permette di ottenere un'alta biodisponibilità di aciclovir consentendo un dosaggio meno frequente.

Valtrex (e denominazioni associate) è stato incluso nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, stilato dal CMD(h), ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche. A causa delle divergenti decisioni prese internamente dagli Stati membri in merito all'autorizzazione dei suddetti prodotti (e delle relative denominazioni associate), la Commissione europea ha comunicato una formale procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, al fine di risolvere le divergenze riscontrate tra i vari riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale e di armonizzare, quindi, i riassunti delle caratteristiche del prodotto su tutto il territorio dell'UE. Il CHMP ha adottato un elenco di domande il 20 novembre 2008 e altri tre elenchi di questioni irrisolte.

GlaxoSmithKline ha convenuto con l'Agenzia europea per i medicinali di armonizzare i dati di qualità CMC (modulo 3) durante il deferimento ai sensi dell'articolo 30. Le aree di discrepanza si riferiscono principalmente ai paragrafi 4.1, 4.2, 4.3 e 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Il CHMP ha discusso la formulazione per le seguenti indicazioni, tenendo conto delle proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, degli attuali riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali e delle conoscenze scientifiche:

- 1- Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster
- 2- Infezioni da virus Herpes simplex (HSV)
- 3- Infezioni da citomegalovirus (CMV)

Indicazione 1 - Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

È stata concordata la seguente indicazione:

"Valtrex è indicato per il trattamento dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) e dello zoster oftalmico negli adulti immunocompetenti.

Valtrex è indicato per il trattamento dell'herpes zoster nei pazienti adulti con immunosoppressione lieve o moderata".

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cancellare "*Valtrex accelera la risoluzione degli stati dolorosi ... e della nevralgia posterpetica*", e le informazioni sono state spostate al paragrafo 5.1.

Per quanto riguarda la prevenzione delle complicanze oculari menzionata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di alcuni Stati membri, il CHMP ha osservato che si tratta di un beneficio secondario del trattamento dell'infezione da VZV; questa parte dell'indicazione è stata pertanto coperta da una dicitura all'interno del paragrafo 5.1.

Indicazione 2 - Infezioni da virus Herpes simplex (HSV)

Per quanto riguarda l'herpes simplex c'erano differenze tra uno Stato membro e l'altro relativamente alla sede dell'infezione e alle raccomandazioni per il trattamento, la soppressione o la prevenzione.

Trattamento dell'HSV

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di valaciclovir per il trattamento dell'HSV, ha valutato il prodotto nel contesto di un programma di sviluppo clinico di sei studi sull'infezione da herpes genitale (HSV-2).

Questi studi hanno dimostrato che valaciclovir ha un'efficacia superiore a quella del placebo e/o equivalente a quella di aciclovir nella riduzione della durata degli episodi, della diffusione virale e del tempo di guarigione delle lesioni.

Soppressione dell'HSV per la riduzione delle insorgenze (episodi ricorrenti di herpes simplex genitale).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per dimostrare l'efficacia nella soppressione delle recidive dell'herpes genitale, ha presentato due studi (123-026 e 123-037). Valaciclovir si è dimostrato considerevolmente più efficace del placebo nel ritardare il tempo di comparsa della prima recidiva dell'herpes genitale (Patel, 1997; Reitano, 1998). Una recente metanalisi (Lebrun-Vignes, 2007) ha fornito ulteriori dati a sostegno di questa indicazione.

Soppressione dell'herpes genitale per la riduzione del rischio di trasmissione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato lo studio HS2AB3009 per dimostrare l'efficacia della terapia soppressiva con valaciclovir (500 mg una volta al giorno). Il CHMP ha concluso che l'indicazione in merito alla profilassi della trasmissione dell'herpes genitale con VACV non può essere considerata come un'indicazione in sé, essendo piuttosto associata al trattamento iniziale e ricorrente dell'herpes genitale. Queste informazioni sono inserite nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Trattamento e soppressione delle infezioni oculari associate all'HSV

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato diversi studi per valutare l'efficacia di aciclovir orale nella cheratite da HSV in seguito a cheratoplastica penetrante (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

La posologia approvata si basava su stime comparative dell'esposizione sistemica ad aciclovir (Weller, 2000). I risultati dello studio di Weller hanno dimostrato che valaciclovir è confrontabile con aciclovir nella prevenzione della cheratite erpetica durante il follow-up a lungo termine in seguito all'intervento chirurgico.

Secondo il parere del CHMP sono stati segnalati solo studi di dimensioni limitate e di qualità ignota. Inoltre, la sicurezza delle concentrazioni intraoculari di aciclovir potenzialmente più alte in seguito all'uso di valaciclovir in occhi infetti non è stata valutata in maniera soddisfacente. Il CHMP ha concluso che l'unico uso oculare da prendere in considerazione è il *trattamento dello zoster oftalmico*. Il CHMP ha convenuto sull'inserimento di un riferimento all'HSV oculare all'interno del paragrafo 5.1. "*Valtrex riduce il rischio di complicanze oculari dello zoster oftalmico*".

Infezioni da herpes labiale (HSV-1)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per sostenere questa indicazione proposta, ha presentato due studi randomizzati, controllati con placebo (HS230027 e HS0028) [Spruance, 2003] che valutavano l'efficacia e la sicurezza di un regime posologico di VACV, di 2000 mg due volte al giorno per un giorno, rispetto al placebo. Sulla base dei risultati di questi due studi, l'International Herpes Management forum (IHMF) [Gilbert, 2007] raccomanda la terapia a ciclo breve e alto dosaggio per il trattamento dell'herpes labiale in alternativa ad altri regimi approvati.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato diversi documenti importanti che descrivono lo studio HS230027 e lo studio HS230028 nonché l'analisi dei dati a sostegno della terapia a ciclo breve e alto dosaggio in adolescenti e adulti immunocompetenti. Questi dati comprendono anche una descrizione clinica della sicurezza ed efficacia degli studi cardine di efficacia. Il CHMP ha convenuto che, per l'herpes labiale, il trattamento con valaciclovir 2000 mg due volte/die per un giorno è efficace in adulti e adolescenti.

Il CHMP ha ritenuto che l'*herpes labiale* fosse coperto dall'indicazione "*Trattamento e soppressione delle infezioni da HSV della pelle e delle mucose*" e ha concluso che non è necessario specificarlo nel paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, anche se il dosaggio per il ciclo breve deve essere menzionato nel paragrafo 4.2.

Il CHMP ha concordato sull'eliminazione di diverse altre affermazioni specifiche sulle indicazioni (herpes labiale, infezioni oculari da HSV, riduzione della trasmissione).

Diverse indicazioni non sono state approvate in tutti gli Stati membri, in particolare per i pazienti *immunocompromessi*.

La sicurezza e l'efficacia di valaciclovir per il trattamento dell'HSV nei pazienti immunocompromessi è stata valutata nello studio 123-008; tuttavia sono disponibili dati limitati a dimostrazione dell'efficacia e della posologia ottimale di VACV per il trattamento dell'HSV nei pazienti immunocompromessi.

Soppressione dell'HSV nei pazienti con infezione da HIV

Gli studi 123-007 e HS230018 sono stati condotti per valutare la sicurezza e l'efficacia di valaciclovir nella soppressione degli episodi ricorrenti di HSV anogenitale nei pazienti con infezione da HIV (Conant, 2002).

Il CHMP ha sostenuto la seguente formulazione per il trattamento del virus herpes simplex:
"Valtrex è indicato per

- il trattamento e la soppressione delle infezioni da HSV della pelle e delle mucose tra cui*
 - trattamento del primo episodio di herpes genitale negli adulti e negli adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi*
 - trattamento delle recidive dell'herpes genitale negli adulti e negli adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi*
 - soppressione dell'herpes genitale recidivante negli adulti e negli adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi*
- il trattamento e la soppressione delle infezioni ricorrenti da HSV oculare.*

Indicazione 3 - Infezioni da citomegalovirus (CMV)

La profilassi del citomegalovirus non è stata approvata in alcuni Stati membri.

Il citomegalovirus è una delle cause principali di difetti congeniti associati ai virus, tra cui ritardo mentale e sordità, e può causare malattie gravi e fatali nei soggetti immunocompromessi, specialmente nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo o di organi solidi e i pazienti immunosoppressi, come quelli con l'HIV.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto due studi per stabilire il profilo di sicurezza ed efficacia di VACV a confronto con ACV o placebo per la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV nel trapianto di organi solidi.

Il primo era uno studio cardine (studio 123-012) nei pazienti con trapianto renale e il secondo era una sperimentazione di dimensioni più ridotte (studio 123-031) condotta su pazienti adulti con trapianto cardiaco.

Nello studio 123-012, i risultati indicano che la profilassi con VACV orale nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene riduceva l'incidenza o ritardava l'esordio della malattia da CMV sia nei pazienti sieropositivi che in quelli sieronegativi. I risultati dello studio 123-031 hanno dimostrato una considerevole differenza nel tempo di sviluppo dell'antigenemia CMV e simili ritardi del rigetto acuto e un minor numero di infezioni opportunistiche o altre infezioni erpetiche a favore di VACV.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato due studi per sostenere la sicurezza d'impiego di VACV (studio 123-016 e studio 123-039). Il profilo di sicurezza del trattamento endovenoso profilattico con ganciclovir e quello del trattamento orale con VACV erano confrontabili ed entrambi simili a quello del gruppo placebo. Gli eventi avversi segnalati erano quelli elencati e non si identificavano segnali di sicurezza nuovi e significativi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che valaciclovir garantiva un'efficacia provata nella profilassi dell'infezione e della malattia da CMV e aveva un'influenza positiva su altri esiti quali il rigetto dell'organo trapiantato e le infezioni opportunistiche.

Il CHMP ha osservato che questi risultati sosterebbero un ulteriore effetto di VACV che, sebbene non possa essere considerato quale indicazione terapeutica primaria, può essere menzionato nel paragrafo 5.1.

Il CHMP ha anche chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire rassicurazioni che il profilo rischi/benefici di valaciclovir può essere considerato simile a quello di valganciclovir, che trova attualmente ampio impiego nella pratica clinica.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di valaciclovir per la profilassi della malattia da CMV nei pazienti trapiantati, ha presentato quattro studi clinici randomizzati e controllati: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Lo studio Lowance ha dimostrato che il trattamento profilattico con valaciclovir rappresenta un modo sicuro ed efficace per prevenire la malattia da CMV in seguito al trapianto di rene.

I risultati dello studio Egan indicavano che valaciclovir ad alto dosaggio ritardava in misura significativa l'incidenza di antigenemia CMV e aveva effetti positivi sul tempo di esordio delle infezioni da CMV, sui sintomi e la malattia rispetto ad aciclovir orale a basso dosaggio.

Lo studio Ljungman dimostrava che valaciclovir era considerevolmente più efficace di aciclovir orale nella riduzione dell'incidenza dell'infezione da CMV ($P < 0,0001$), e la sicurezza di valaciclovir orale era simile a quella di aciclovir orale ad alto dosaggio.

Gli autori dello studio Winston hanno concluso che valaciclovir orale può rappresentare un'efficace alternativa a ganciclovir endovenoso per la profilassi della malattia da CMV in seguito al trapianto di midollo osseo.

Il CHMP, in considerazione dei risultati dei suddetti studi, ha sostenuto l'uso di valaciclovir per la profilassi dell'infezione da CMV. Tuttavia, l'uso di valaciclovir nella profilassi del trapianto deve essere limitato al trapianto di organi solidi.

Il CHMP ha approvato la seguente formulazione:

"Valtrex è indicato per la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV in seguito al trapianto di organi solidi in adulti e adolescenti"

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

C'erano differenze nel paragrafo 4.2 tra uno Stato membro e l'altro. Alcuni Stati membri raccomandano dosi più alte rispetto ad altri Stati membri in situazioni specifiche.

Herpes labiale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ottenuto l'approvazione in alcuni Stati membri per l'uso di valaciclovir con una dose più alta e un ciclo più breve (2 g due volte al giorno per un giorno) ai fini del trattamento dell'herpes labiale (raccomandazione per la pratica clinica dell'International Herpes management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007]).

Il CHMP ha ritenuto che l'herpes labiale non debba essere un'indicazione terapeutica specifica; tuttavia, il dosaggio per l'herpes labiale può essere menzionato in questo paragrafo. Le relazioni di studio presentate hanno dimostrato che non si riscontrava alcun beneficio clinico aggiuntivo con il trattamento di 2 giorni rispetto a quello di 1 giorno (Spruance, 2003). Nondimeno, il regime di 1 giorno con valaciclovir offre ai pazienti una pratica alternativa di dosaggio rispetto alle terapie topiche disponibili e ai regimi di aciclovir e valaciclovir a cicli più lunghi.

Il CHMP ha approvato la seguente formulazione: *"Per l'herpes labiale, il trattamento con valaciclovir 2000 mg due volte al giorno per un giorno è efficace in adulti e adolescenti. La seconda dose deve essere assunta ad un intervallo di circa 12 ore (non prima di 6 ore) dalla prima dose"*.

Insufficienza renale

Alcuni Stati membri hanno rivisto le raccomandazioni posologiche nei pazienti con *insufficienza renale* nel trattamento dell'herpes zoster sulla base dei segnali di sicurezza.

Il CHMP ha proposto di ridurre le dosi in caso di insufficienza renale, ma il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era del parere che le avvertenze precauzionali in merito all'uso negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale, il mantenimento di un'adeguata idratazione e il rispetto delle riduzioni posologiche raccomandate per i pazienti con insufficienza renale fossero sufficienti e appropriate.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche dichiarato che gli studi cardine di valaciclovir per il trattamento delle infezioni da HSV e VZV e per la soppressione delle ricorrenze

dell'HSV avevano criteri di selezione dei pazienti che escludevano la maggior parte dei soggetti con insufficienza renale significativa. I criteri degli studi erano vari ma escludevano i pazienti con creatinemia oltre il limite superiore dei valori normali ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), oppure con una clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min . I dati non erano, quindi, sufficienti per le analisi di efficacia e sicurezza dei sottogruppi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non disponeva di dati che indicassero che i pazienti con insufficienza renale hanno un rapporto farmacocinetico/farmacodinamico alterato rispetto a quelli con una funzione renale normale tale da richiedere una maggiore esposizione ad aciclovir per ottenere un effetto terapeutico confrontabile.

Pertanto, non è stato possibile confrontare l'efficacia di diverse dosi di valaciclovir nei pazienti con gradi simili di funzione renale.

Il CHMP ha concluso che non vi sono dati che suggeriscano che i pazienti con insufficienza renale necessitano di un'esposizione più alta per garantire l'efficacia del trattamento. Il CHMP ha raccomandato un valore limite di 10 ml/min in questo caso (con conseguente esposizione stimata di $39-63$ a $<10 \text{ ml/min}$ e $43-77$ a $CL_{Cr} 10-30 \text{ ml/min}$).

Il CHMP ha convenuto per una riduzione del dosaggio in caso d'insufficienza renale.

Il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di discutere ulteriormente dell'adattamento posologico proposto per *l'insufficienza renale* al trattamento di un giorno dell'*herpes labiale*. La dose viene ridotta già del 50% ad una $CL_{Crea} 30-49 \text{ ml/min}$, mentre per le infezioni da varicella zoster, che hanno una dose normale che rientra approssimativamente nella stessa posologia di quella proposta per *l'herpes labiale*, la dose viene ridotta del 33% ad una $CL_{Crea} 30-49 \text{ ml/min}$.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i fondamenti alla base dell'adattamento del dosaggio per il trattamento dell'*herpes labiale* nei pazienti con insufficienza renale. Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo sulla sicurezza e l'efficacia sono stati descritti per sostenere l'uso di valaciclovir nel trattamento dell'*herpes labiale*. Le stime della clearance della creatinina tra un trattamento e l'altro e tra i due studi erano simili.

La scelta del dosaggio per il trattamento dell'*herpes labiale* si è basata sulla somministrazione di valaciclovir ad alto dosaggio durante il prodromo, in modo da raggiungere concentrazioni plasmatiche superiori all' $IC_{99} \text{ in vitro}$, in base all'ipotesi che si possa ottenere un effetto antivirale ottimale dall'elevata esposizione sistemica durante il tempo in cui la replicazione virale predomina temporaneamente sulla risposta immunitaria dell'ospite. Di conseguenza, la valutazione delle posologie di valaciclovir nei pazienti con insufficienza renale è stata derivata primariamente in modo che i *picchi di concentrazione di aciclovir* (C_{max}) si avvicinassero a quelli del dosaggio di 2000 mg per un giorno nei soggetti con CL_{Cr} da 50 a 120 ml/min . Vengono inoltre considerate le stime dell'area totale sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo di aciclovir (AUC).

Le stime dei rapporti tra le caratteristiche farmacocinetiche di aciclovir e la funzione renale sono ottenute dai pazienti degli studi P66-01, P66-02, P66-09 e P66-10 che hanno ricevuto dosi di valaciclovir da 1000 mg .

La biodisponibilità di aciclovir derivante da valaciclovir si riduce in qualche misura aumentando la dose. Pertanto, oltre all'alterazione delle proprietà farmacocinetiche di aciclovir nell'insufficienza renale, anche questo fattore deve essere preso in considerazione per sviluppare adattamenti posologici basati sul C_{max} e/o sull'AUC.

In base ai risultati dello studio P66-09, si è presunto che le stime della biodisponibilità relativa di aciclovir derivante da diversi dosaggi di valaciclovir fossero indipendenti dalla funzione renale.

Per i regimi posologici proposti per valaciclovir, le aree totali sotto la curva previste di aciclovir per i pazienti con un'insufficienza renale severa sono superiori a quelle previste nei soggetti con un'insufficienza renale meno severa. Tuttavia, i principali problemi di sicurezza di aciclovir sono associati principalmente agli effetti acuti reversibili sulla funzione renale dovuti al potenziale di cristallizzazione nei tubuli renali. Per quanto raro, questo problema si ritiene connesso ad alte concentrazioni di picco piuttosto che all'AUC. Inoltre, i risultati del modello selezionati per le previsioni del C_{max} e dell'AUC erano prudenti perché fornivano stime più alte per i pazienti con insufficienza renale severa. Visto che le concentrazioni di picco previste in questo gruppo sembrano essere prossime ai valori inferiori dell'intervallo previsto per i pazienti con $CL_{Cr} \geq 50 \text{ ml/min}$ e che

verrebbe somministrata solo una dose, viene assicurata l'adeguatezza dei regimi proposti. Si prevede una variabilità farmacocinetica (CV%) del C_{max} e dell'AUC simile per dosi e gradi diversi di insufficienza renale.

Il CHMP ha osservato che le riduzioni suggerite del dosaggio per l'insufficienza renale nel trattamento dell'herpes labiale sono in qualche modo diverse da quelle per altre indicazioni, dal momento che la dose è già dimezzata ad una CL_{crea} 30-49 ml/min, nonostante la dose relativamente bassa. Per altre indicazioni in cui la dose normale rientra nei valori inferiori, non si effettuano riduzioni del dosaggio nell'insufficienza renale finché la CL_{crea} è inferiore a 30 ml/min, perché a tali livelli di esposizione l'aumento previsto dell'esposizione ad una CL_{crea} 30-49 ml/min non è considerato un rischio di sicurezza molto importante.

Il CHMP ha richiesto i motivi alla base delle dosi proposte nell'herpes labiale, temendo che una riduzione della dose già a una CL_{crea} 49 ml/min potesse eventualmente portare ad un'esposizione insufficiente. Tuttavia, i dati modellati presentati indicavano che il C_{max} (che veniva suggerito come valore importante per il trattamento a breve termine dell'herpes labiale) e l'AUC saranno comunque sufficienti nel gruppo con CL_{crea} 30-49 ml/min. Va tenuto presente che il modellamento si basa su alcuni rapporti non molto forti, ad es. il C_{max} in funzione della clearance della creatinina. Tuttavia, vista l'indicazione relativamente positiva, potrebbe essere opportuno un approccio prudenziale per ridurre il potenziale rischio di sicurezza.

Pazienti immunocompromessi

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che generalmente, per la posologia nei pazienti immunocompromessi, si raccomandano dosi di valaciclovir più alte di quelle destinate ai pazienti immunocompetenti per una stessa indicazione.

Come richiesto dal CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riconsiderato l'uso di valaciclovir per il trattamento del virus zoster nei pazienti immunocompromessi e ha esaminato le linee guida terapeutiche. Le linee guida francesi raccomandano valaciclovir 1000 mg tre volte al giorno con un attento follow-up [Yeni, 2008]. L'IDSA (Infectious disease society of America) raccomanda valaciclovir 1000 mg tre volte al giorno [Dworkin, 2007] e la European Conference on Infections in Leukemia raccomanda lo stesso dosaggio di valaciclovir per almeno 7 giorni [Styczynski, 2009].

Il CDC sostiene che è necessario avviare una tempestiva terapia antivirale in tutti i pazienti immunosoppressi con herpes zoster entro una settimana dall'esordio della manifestazione cutanea o in qualsiasi momento prima che tutte le lesioni abbiano formato la crosta. Valaciclovir orale 1000 mg tre volte al giorno per 7-10 giorni è un'opzione terapeutica raccomandata per l'herpes zoster dermatomero localizzato acuto nei pazienti con infezione da HIV. Se le lesioni cutanee sono estese o se si sospetta il coinvolgimento viscerale, è opportuno avviare il trattamento con aciclovir endovenoso e continuarlo fino a un evidente miglioramento clinico [Balfour, 1983]. Il passaggio da aciclovir endovenoso alla terapia antivirale orale (per completare un ciclo terapeutico di 10-14 giorni) ha senso quando la formazione di nuove lesioni cutanee è terminata e si riscontra un miglioramento dei segni e dei sintomi dell'infezione da VZV viscerale [CDC, 2009].

Il CHMP ha approvato la formulazione e ritenuto accettabile la posologia da 1000 mg tre volte al giorno.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

Alcuni Stati membri hanno una controindicazione aggiuntiva per la gravidanza e l'allattamento. Alcuni Stati membri hanno una controindicazione aggiuntiva per il virus resistente ad aciclovir.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha conservato un'adeguata avvertenza precauzionale nel paragrafo 4.6 (Gravidanza e allattamento) del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato per l'UE. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riteneva che l'uso di valaciclovir in gravidanza non dovesse essere controindicato.

Il CHMP ha sostenuto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, considerandola in linea con le linee guida attualmente applicabili e precisamente corrispondente ai dati disponibili.

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non inserire la resistenza virale nel paragrafo 4.3. La resistenza virale è diversa da una condizione in cui il farmaco non deve essere somministrato per motivi di sicurezza, e va fatta una distinzione tra rischi di sicurezza e ridotta efficacia.

Il CHMP ha anche approvato le controindicazioni relative all'ipersensibilità ad ACV, VACV o formulazioni di VACV.

Paragrafo 4.6 - Gravidanza

Il livello delle informazioni è diverso tra uno Stato membro e l'altro. Il tipo dei dati presentati è simile ma il livello dei dettagli fattuali è molto variabile. Anche le raccomandazioni per l'uso presentano differenze.

La valutazione dei rischi e dei benefici dell'uso di valaciclovir in specifiche indicazioni e in specifiche singole donne in gravidanza o allattamento è di competenza del medico curante.

Il CHMP ha appoggiato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di dichiarare, in questo paragrafo, che valaciclovir deve essere usato in gravidanza solo se i potenziali benefici del trattamento sono superiori ai potenziali rischi.

Come richiesto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto un esame delle informazioni disponibili da quando è stato chiuso il registro delle gravidanze. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha valutato le segnalazioni di gravidanza e gli esiti in gravidanza disponibili nella sua banca dati di sicurezza clinica mondiale. L'entità dell'esposizione in questa popolazione di pazienti è difficile da quantificare. L'analisi della letteratura pubblicata non ha mostrato nuovi problemi di sicurezza significativi per i bambini o per le madri. Una percentuale considerevole delle anomalie congenite descritte negli articoli era coerente con gli effetti avversi fetali conosciuti dell'infezione intrauterina da CMV.

Il CHMP ha ritenuto accettabile la nuova proposta. Tuttavia sono state raccomandate piccole modifiche al testo concernenti, ad esempio, la quantità di esperienza accumulata con valaciclovir e aciclovir durante la gravidanza (definita, rispettivamente, quale limitata o moderata), e sono stati inseriti i numeri storici corrispondenti dell'ultimo studio del registro delle gravidanze per illustrare i dati disponibili.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di dimostrare la fondatezza di tutte le frequenze proposte e di presentare, con dati di sostegno adeguati, un paragrafo 4.8 rivisto conformemente alla linea guida per i riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di considerare gli eventi avversi indipendentemente dalla significatività statistica.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha rivisto il paragrafo 4.8 di conseguenza. Per gli eventi avversi identificati da segnalazioni spontanee, la frequenza verrà indicata come "non nota" come richiesto. Per gli eventi avversi identificati dagli studi clinici, è stata assegnata una categoria di frequenza basata sulla frequenza generale osservata negli studi clinici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come richiesto, ha inserito una dichiarazione introduttiva nel paragrafo 4.8 per chiarire le dimensioni del campione/l'esposizione degli studi clinici. Le dimensioni del campione della banca dati degli studi clinici si basano su dati aggregati raccolti da studi cardine su valaciclovir per 4 diverse indicazioni. Questi studi sono stati selezionati quali i più rappresentativi del profilo di sicurezza del prodotto per la popolazione generale esposta a valaciclovir e comprendono circa 5 855 pazienti. I 5 855 pazienti si possono suddividere così: trattamento dell'herpes zoster (n=967); trattamento dell'herpes genitale (n=1 160 alto dosaggio e n=1 203 basso dosaggio); soppressione dell'herpes genitale (n=1 009 alto dosaggio e n=269 basso dosaggio); trattamento dell'herpes labiale (n=609 alto dosaggio e n=638 basso dosaggio).

Come richiesto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ricalcolato le categorie di frequenza delle reazioni avverse per le reazioni identificate dai dati successivi all'immissione in commercio per tenere conto delle linee guida per i riassunti delle caratteristiche del prodotto riviste.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha chiarito che la banca dati degli studi clinici, composta da dati aggregati degli studi clinici per quattro indicazioni, come descritto sopra, è stata usata per ricalcolare le frequenze delle reazioni avverse identificate nel contesto post-commercializzazione. La selezione degli studi inseriti in questo database degli studi clinici riflette il profilo di sicurezza del prodotto per la popolazione generale esposta a valaciclovir.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato, in una tabella delle risposte al documento, le frequenze di reazioni avverse ricalcolate per quelle reazioni avverse identificate dall'esperienza successiva all'immissione in commercio e le analisi di supporto. Nei casi in cui gli studi avevano incidenze diverse, è stato adottato l'approccio più prudentiale ovvero la categoria di frequenza è stata basata sull'incidenza più alta.

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire una stima della frequenza della resistenza nei soggetti immunocompetenti e immunocompromessi nei vari studi clinici, per metterla in prospettiva in relazione ai dati successivi all'immissione in commercio.

La prevalenza di HSV resistente ad aciclovir è rimasta bassa e stabile nonostante l'aumento dell'impiego clinico di agenti antivirali mirati ai virus erpetici da quasi trent'anni a questa parte. Una singolare combinazione di fattori associati al virus, all'ospite e al medicinale spiega il motivo per cui la resistenza non si è verificata nella popolazione generale e anche perché è improbabile che l'uso di valaciclovir possa aumentare la prevalenza di HSV resistente ad aciclovir.

La resistenza dell'HSV ad aciclovir, il metabolita attivo di valaciclovir, calcolata con il test di riduzione delle placche, è risultata inferiore all'1% nei pazienti immunocompetenti e pari a circa il 5-6% nei pazienti immunocompromessi. Questi dati fanno ritenere con fiducia che il potenziale di sviluppo di resistenza non abbia diminuito il profilo di rischi/benefici stabilito di valaciclovir.

L'incidenza di resistenza ad aciclovir è stabile, non è cambiata nei quasi trent'anni di presenza sul mercato di aciclovir e non è diversa tra pazienti trattati e non trattati.

Il CHMP ha concluso che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un resoconto esaustivo della frequenza di resistenza in individui immunocompetenti e immunocompromessi nei vari studi clinici.

La conclusione sintetizza che la prevalenza di HSV resistente ad aciclovir non è cambiata in misura significativa negli ultimi trent'anni. La resistenza dell'HSV nei soggetti immunocompetenti è bassa; inferiore all'1% e, nei soggetti immunosoppressi, del ~5-6%, percentuale considerata analogamente bassa. Queste osservazioni sostengono la sicurezza del trattamento dell'HSV in entrambi i gruppi anche se la possibilità di un aumento della resistenza deve essere tenuta sotto osservazione.

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

Il CHMP ha convenuto per l'inserimento in questo paragrafo di un riferimento a valaciclovir per ridurre il rischio di trasmissione dell'herpes genitale negli adulti immunocompetenti se assunto come terapia soppressiva e associato a pratiche sessuali più sicure.

L'esito favorevole della chemioterapia o del trapianto è spesso compromesso dalle infezioni durante il periodo di immunosoppressione. In seguito a terapie o interventi chirurgici, la riattivazione di virus latenti è un fenomeno particolarmente comune (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

Il CHMP ha osservato che gli studi che sostenevano l'uso sicuro ed efficace di valaciclovir sono stati condotti solo nei pazienti con HIV e, per la maggior parte, in pazienti senza una severa deplezione dei CD4. Tuttavia, valaciclovir si è dimostrato efficace nel trattamento dell'herpes labiale, della mucosite dovuta a chemioterapia o radioterapia, della riattivazione dell'HSV dovuta a rimodellamento facciale e dell'herpes gladiatorum.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di esaminare tutti gli altri paragrafi dei riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale nell'UE e di suggerire le opportune modifiche al testo in caso di discrepanze.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha avanzato una proposta di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto di valaciclovir tenendo conto di tutte le presentazioni farmaceutiche e di tutti i dosaggi attualmente approvati in almeno uno degli Stati membri europei. La documentazione specifica è stata presentata tenendo conto dei dati aggiornati.

Il CHMP ha ritenuto soddisfacenti le risposte e le motivazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Come richiesto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stato anche armonizzato il modulo relativo alla qualità.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerando che

- l'ambito del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica interna al comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo si trovano all'interno dell'allegato III di Valtrex e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film
Valtrex e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film
Valtrex e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1000 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 250 mg di valaciclovir.
Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 500 mg di valaciclovir.
Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 1000 mg di valaciclovir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa da 250 mg

Compressa bianca oblunga biconvessa con un nucleo da bianco a bianco scuro con impresso su un lato il marchio "GX CE7" con inchiostro blu.

Compressa da 500 mg

Compressa bianca oblunga biconvessa con un nucleo da bianco a bianco scuro con impresso su un lato il marchio "GX CF1".

Compressa da 1000 mg

Compressa bianca oblunga biconvessa con un nucleo da bianco a bianco scuro con parziale linea di incisione su entrambi i lati e con impresso su un lato il marchio "GX CF2" con inchiostro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valtrex è indicato per il trattamento dell'herpes zoster e dello zoster oftalmico negli adulti immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).

Valtrex è indicato per il trattamento dell'herpes zoster nei pazienti adulti con immunosoppressione di entità lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni da virus Herpes simplex (HSV)

Valtrex è indicato

- per il trattamento e la soppressione delle infezioni da HSV della cute e delle mucose che includono
 - trattamento del primo episodio di herpes genitale negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi
 - trattamento delle infezioni ricorrenti di herpes genitale negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi

- soppressione dell'herpes genitale ricorrente negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi
- per il trattamento e la soppressione di infezioni oculari ricorrenti dell'HSV (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con infezione da HSV immunocompromessi per altre cause diverse dall'infezione da HIV (vedere paragrafo 5.1).

Infezioni da Cytomegalovirus (CMV)

Valtrex è indicato per la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV conseguente a trapianto d'organo solido negli adulti e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster e zoster oftalmico

Si deve consigliare ai pazienti di iniziare il trattamento il più presto possibile dopo la diagnosi di herpes zoster. Non vi sono dati sul trattamento iniziato più di 72 ore dopo la comparsa dell'eruzione cutanea dello zoster.

Adulti immunocompetenti

La dose nei pazienti immunocompetenti è di 1000 mg tre volte al giorno per sette giorni (dose complessiva giornaliera 3000 mg). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Adulti immunocompromessi

La dose nei pazienti immunocompromessi è di 1000 mg tre volte al giorno per almeno sette giorni (dose complessiva giornaliera 3000 mg) e per 2 giorni dopo la formazione delle croste sulle lesioni. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Nei pazienti immunocompromessi il trattamento antivirale è consigliato per i pazienti che si presentano entro una settimana dalla formazione delle vescicole o in qualsiasi momento prima della formazione delle croste sulle lesioni.

Trattamento delle infezioni da virus herpes simplex (HSV) negli adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni) immunocompetenti

La dose è di 500 mg di Valtrex da assumere due volte al giorno (dose complessiva giornaliera 1000 mg). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Negli episodi ricorrenti il trattamento deve essere dai tre ai quattro giorni. Per gli episodi iniziali, che possono essere più gravi, il trattamento può dover essere esteso a dieci giorni. La terapia deve iniziare il più presto possibile. Negli episodi ricorrenti di herpes simplex il trattamento dovrebbe avvenire preferibilmente durante la fase prodromica o immediatamente all'apparire dei primi segni o sintomi. Valtrex può prevenire lo sviluppo delle lesioni se preso ai primi segni e sintomi di un'infezione ricorrente da HSV.

Herpes labiale

Per l'herpes labiale, valaciclovir 2000 mg due volte al giorno per un solo giorno è un trattamento efficace negli adulti e negli adolescenti. La seconda dose deve essere assunta circa 12 ore (non prima di 6 ore) dopo la prima dose. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Quando si usa tale regime posologico, il trattamento non deve essere superiore ad un giorno dal momento che ciò non ha mostrato di fornire un'ulteriore beneficio clinico. La terapia deve iniziare al primo sintomo di herpes labiale (ad esempio formicolio, prurito o bruciore).

Adulti immunocompromessi

Per il trattamento dell'HSV negli adulti immunocompromessi, il dosaggio è di 1000 mg due volte al giorno per almeno 5 giorni, a seguito della valutazione della gravità della condizione clinica e dello stato immunologico del paziente. Per gli episodi iniziali, che possono essere più gravi, il trattamento può dover essere esteso a dieci giorni. La somministrazione della dose deve iniziare il più presto possibile. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Per un massimo beneficio clinico il trattamento deve essere iniziato entro 48 ore. Si raccomanda uno stretto controllo dell'evoluzione delle lesioni.

Soppressione delle infezioni ricorrenti da virus herpes simplex negli adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni) immunocompetenti

La dose è di 500 mg di Valtrex da assumere una volta al giorno. Alcuni pazienti con episodi di recidive molto frequenti (≥ 10 /anno in assenza di terapia) possono trarre maggiore beneficio dall'assunzione di una dose giornaliera di 500 mg suddivisa in due somministrazioni (250 mg due volte al giorno). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

Adulti immunocompromessi

La dose è di 500 mg di Valtrex due volte al giorno. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

Profilassi dell'infezione e della malattia da cytomegalovirus (CMV) negli adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Il dosaggio di Valtrex è di 2000 mg quattro volte al giorno, da iniziare il prima possibile dopo il trapianto. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

La durata del trattamento è in genere di 90 giorni, ma può essere necessario che sia prolungato nei pazienti ad alto rischio.

Popolazioni speciali

Bambini

L'efficacia di Valtrex nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata valutata.

Anziani

Nell'anziano si deve tener conto della possibilità d'insufficienza renale e la dose deve essere modificata di conseguenza (vedere Insufficienza renale di seguito). Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Insufficienza renale

Si consiglia cautela nel somministrare Valtrex nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione. La dose di Valtrex deve essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa come mostrato di seguito nella Tabella 1.

Nei pazienti in emodialisi intermittente, la dose di Valtrex deve essere somministrata dopo aver effettuato l'emodialisi stessa. La clearance della creatinina deve essere monitorata frequentemente, soprattutto nei periodi in cui la funzionalità renale cambia rapidamente, ad esempio immediatamente dopo il trapianto di rene o il suo attecchimento. Il dosaggio di Valtrex deve essere modificato di conseguenza.

Insufficienza epatica

Studi eseguiti con una dose di 1000 mg di valaciclovir nei pazienti adulti mostrano che non è richiesta una modifica della dose nei pazienti con cirrosi lieve o moderata (funzione di sintesi epatica mantenuta). Dati di farmacocinetica nei pazienti adulti con cirrosi avanzata (funzione di sintesi epatica compromessa ed evidenza di shunt porto-sistemico) non indicano la necessità di una modifica della dose; tuttavia l'esperienza clinica è limitata. Per i dosaggi superiori (4000 mg o più al giorno) vedere paragrafo 4.4.

Tabella 1: AGGIUSTAMENTI DELLA POSOLOGIA NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Indicazioni terapeutiche	Clearance della creatinina (ml/min)	Valaciclovir Dosaggio^a
Infezioni da Varicella-Zoster Virus (VZV)		
<i>Trattamento dell'herpes zoster negli adulti immunocompetenti e immunocompromessi</i>	≥ 50 da 30 a 49 da 10 a 29 10	1000 mg tre volte al giorno 1000 mg due volte al giorno 1000 mg una volta al giorno 500 mg una volta al giorno
Infezioni da Herpes Simplex Virus (HSV)		
<i>Trattamento delle infezioni da HSV</i>		
- adulti e adolescenti immunocompetenti	≥ 30 < 30	500 mg due volte al giorno 500 mg una volta al giorno
- adulti immunocompromessi	≥ 30 < 30	1000 mg due volte al giorno 1000 mg una volta al giorno
<i>Trattamento dell'herpes labiale negli adulti e adolescenti immunocompetenti (regime alternativo di 1- giorno)</i>	≥ 50 da 30 a 49 da 10 a 29 < 10	2000 mg due volte in un giorno 1000 mg due volte in un giorno 500 mg due volte in un giorno 500 mg singola dose
<i>Soppressione delle infezioni da HSV</i>		
- adulti e adolescenti immunocompetenti	≥ 30 < 30	500 mg una volta al giorno ^b 250 mg una volta al giorno
- adulti immunocompromessi	≥ 30 < 30	500 mg due volte al giorno 500 mg una volta al giorno
Infezioni da Cytomegalovirus (CMV)		
<i>Profilassi da CMV negli adulti e adolescenti con trapianto di organo solido</i>	≥ 75 da 50 a <75 da 25 a <50 da 10 a <25 <10 o in dialisi	2000 mg quattro volte al giorno 1500 mg quattro volte al giorno 1500 mg tre volte al giorno 1500 mg due volte al giorno 1500 mg una volta al giorno

^a Per i pazienti in emodialisi intermittente, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi nei giorni di dialisi.

^b Per la soppressione dell'HSV nei soggetti immunocompetenti con un'anamnesi di recidive per anno ≥10 si possono ottenere migliori risultati con 250 mg due volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a valaciclovir o aciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Stato di idratazione

Si deve porre attenzione per assicurare che i pazienti a rischio di disidratazione, in particolare gli anziani, assumano un'adeguata quantità di liquidi.

Uso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose di valaciclovir deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di una riduzione della dose. Sia i pazienti anziani che i pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio di sviluppo di effetti indesiderati a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di tali effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Uso di dosi più elevate di valaciclovir in caso di insufficienza epatica e trapianto di fegato

Non sono disponibili dati relativi all'uso di dosi più elevate di valaciclovir (4000 mg o più al giorno) in pazienti con malattia epatica. Non sono stati condotti studi specifici con valaciclovir nel trapianto di fegato e quindi si deve usare cautela nel somministrare dosi giornaliere superiori a 4000 mg a questi pazienti.

Uso per il trattamento dello zoster

La risposta clinica deve essere strettamente controllata in particolare nei pazienti immunocompromessi. Si deve prendere in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa qualora la risposta alla terapia orale sia considerata insufficiente.

I pazienti con herpes zoster complicato ad esempio quelli con coinvolgimento viscerale, zoster disseminato, neuropatia motoria, encefalite e complicazioni cerebrovascolari devono essere trattati con una terapia antivirale endovenosa.

Inoltre, i pazienti immunocompromessi con zoster oftalmico o quelli ad alto rischio di disseminazione della malattia e di coinvolgimento degli organi viscerali, devono essere trattati con una terapia antivirale endovenosa.

Trasmissione dell'herpes genitale

I pazienti devono essere avvertiti di evitare i rapporti quando i sintomi sono presenti, anche se è stato iniziato un trattamento con un antivirale. Durante il trattamento soppressivo con un agente antivirale la frequenza della diffusione virale viene ridotta in maniera significativa. Tuttavia, il rischio di trasmissione è ancora possibile. Pertanto, in aggiunta alla terapia con valaciclovir, si raccomanda che i pazienti abbiano rapporti sessuali protetti.

Uso nelle infezioni oculari da HSV

La risposta clinica deve essere strettamente controllata in questi pazienti. Si deve prendere in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa qualora la risposta alla terapia orale sia considerata insufficiente.

Uso nelle infezioni da CMV

I dati sull'efficacia di valaciclovir nei pazienti con trapianto (~200) ad alto rischio di malattia da CMV (ad esempio donatore CMV-positivo/ricevente CMV-negativo o uso di terapia induttiva con globulina anti-timociti) indicano che valaciclovir deve essere usato solo in questi pazienti qualora problemi di tollerabilità precludano l'uso di valganciclovir o ganciclovir.

L'alta dose di valaciclovir richiesta per la profilassi da CMV può risultare in una frequenza maggiore di effetti indesiderati inclusi anomalie del sistema nervoso centrale rispetto a quella osservata con dosi più basse somministrate per altre indicazioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere strettamente controllati per i cambiamenti nella funzionalità renale e la dose modificata in maniera appropriata (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di valaciclovir con medicinali nefrotossici deve essere effettuata con cautela, specialmente nei soggetti con funzionalità renale compromessa e richiede un controllo regolare della funzionalità renale. Questo riguarda la somministrazione concomitante di aminoglicosidi, composti a base di platino, mezzi di contrasto iodinati, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina e tracolimus.

Aciclovir viene eliminato immodificato principalmente nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Dopo somministrazione di 1000 mg di valaciclovir, la cimetidina e il probenecid riducono la clearance renale di aciclovir e aumentano l'AUC di aciclovir di circa il 25% e 45% rispettivamente, mediante l'inibizione della secrezione renale attiva di aciclovir. Cimetidina e probenecid assunti insieme a valaciclovir aumentano l'AUC di aciclovir di circa il 65%. Altri medicinali (incluso ad esempio tenofovir) somministrati in concomitanza, che competono con o inibiscono la secrezione tubulare attiva, possono aumentare le concentrazioni di aciclovir mediante questo meccanismo. Allo stesso modo, la somministrazione di valaciclovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze somministrate contemporaneamente.

Nei pazienti esposti a dosaggi maggiori di aciclovir dal valaciclovir (ad esempio ai dosaggi per il trattamento dello zoster o per la profilassi da CMV) si richiede cautela durante la somministrazione concomitante con farmaci che inibiscono la secrezione tubulare renale attiva.

Un aumento della AUC plasmatica di aciclovir e del metabolita inattivo del mofetil micofenolato, un agente immunosoppressore usato nei pazienti trapiantati, sono stati osservati quando i medicinali vengono somministrati in concomitanza. Nessun cambiamento nella concentrazione al picco o dell'AUC è stato osservato con la somministrazione concomitante di valaciclovir e mofetil micofenolato in volontari sani. Vi è una limitata esperienza clinica dell'impiego di tale associazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati sull'uso di valaciclovir e dati in quantità moderata sull'uso di aciclovir in gravidanza provenienti dai registri sull'uso in gravidanza (che hanno documentato gli esiti delle gravidanze in donne esposte a valaciclovir o ad aciclovir per via orale o per via endovenosa - il metabolita attivo di valaciclovir); 111 e 1246 esiti (29 e 756 esposte durante il primo trimestre di gravidanza rispettivamente) e l'esperienza successiva all'immissione in commercio non hanno indicato alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale. Studi sull'animale non mostrano tossicità della riproduzione per valaciclovir (vedere paragrafo 5.3). Valaciclovir deve essere usato in gravidanza solamente se il potenziale beneficio del trattamento supera il potenziale rischio.

Allattamento

Aciclovir, il principale metabolita del valaciclovir, viene escreto nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di valaciclovir non è previsto alcun effetto sui neonati/bambini allattati al seno dal momento che la dose ingerita dal bambino è meno del 2% della dose terapeutica di aciclovir per via endovenosa per il trattamento dell'herpes neonatale (vedere paragrafo 5.2). Valaciclovir deve essere usato con cautela durante l'allattamento al seno e solo se clinicamente indicato.

Fertilità

Valaciclovir non ha effetti sulla fertilità nei ratti trattati per via orale. Ad alti dosaggi di aciclovir per via parenterale sono stati osservati atrofia testicolare e aspermatogenesi nei ratti e nei cani. Nessuno studio sulla fertilità nell'uomo è stato effettuato con valaciclovir ma nessun cambiamento nella conta, motilità e morfologia degli spermatozoi è stato riportato in 20 pazienti dopo 6 mesi di trattamento giornaliero con dosi da 400 mg a 1000 mg di aciclovir.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

La condizione clinica del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Valtrex devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari.

Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni riportate in almeno un'indicazione da pazienti trattati con Valtrex negli studi clinici sono state cefalea e nausea. Reazioni avverse più gravi come porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico-uremica, insufficienza renale acuta e disturbi neurologici sono descritte in maggior dettaglio in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per sistemi e organi e per frequenza.

Le seguenti categorie di frequenza sono usate per classificare gli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$,
Comune	$\geq 1/100$ a $< 1/10$,
Non comune	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$,
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$,
Molto raro	$< 1/10.000$

I dati provenienti dagli studi clinici sono stati impiegati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse se, negli studi, vi era evidenza di un'associazione con valaciclovir.

Per le reazioni avverse identificate dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, ma non osservate negli studi clinici, il valore più conservativo del punto di stima ("regola del tre") è stato usato per assegnare le categorie di frequenza delle reazioni avverse. Per le reazioni avverse identificate come associate a valaciclovir dall'esperienza successiva all'immissione in commercio e osservate negli studi clinici, l'incidenza riportata nello studio è stata usata per assegnare le categorie di frequenza delle reazioni avverse. Un database di farmacovigilanza degli studi clinici si basa su 5855 soggetti esposti a valaciclovir negli studi clinici che copre più indicazioni (trattamento dell'herpes zoster, trattamento/soppressione dell'herpes genitale & trattamento dell'herpes labiale).

Dati dagli studi clinici

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Dati post commercializzazione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, trombocitopenia

Leucopenia è riportata per la maggior parte dei casi in pazienti immunocompromessi.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune:	vertigini
Non comune:	stato confusionale, allucinazioni, abbassamento dello stato di coscienza, tremori, agitazione
Raro:	atassia, disartria, convulsioni, encefalopatia, coma, sintomi psicotici.

Disturbi neurologici talvolta gravi, possono essere associati all'encefalopatia e comprendono confusione, agitazione, convulsioni, allucinazioni, coma. Tali eventi sono di solito reversibili e si osservano in genere in pazienti con insufficienza renale o altri fattori di predisposizione (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con trapianto d'organo che ricevono alte dosi di Valtrex (8000 mg al giorno) per la profilassi del CMV, reazioni neurologiche si sono manifestate in misura più frequente se confrontate con la somministrazione di dosaggi più bassi utilizzati per altre indicazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:	dispnea
-------------	---------

Patologie gastrointestinali

Comune:	vomito, diarrea
Non comune:	disturbi addominali

Patologie epatobiliari

Non comune:	alterazioni reversibili nei test di funzionalità epatica (ad esempio bilirubina, enzimi epatici)
-------------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	eruzioni cutanee inclusa fotosensibilizzazione, prurito
Non comune:	orticaria
Raro:	angioedema

Patologie renali e urinarie

Non comune:	dolore renale
Raro:	compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta (specialmente nei pazienti anziani o nei pazienti con insufficienza renale che ricevono dosi più alte di quelle raccomandate).

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

E' stata riportata anche precipitazione intratubulare di cristalli di aciclovir nel rene. Si deve assicurare un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni su speciali popolazioni di pazienti

In pazienti adulti gravemente immunocompromessi, particolarmente quelli con malattia da HIV in stadio avanzato, in trattamento con dosi elevate (8000 mg al giorno) di valaciclovir per periodi prolungati nel corso degli studi clinici, vi sono state segnalazioni di insufficienza renale, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (talvolta associate). Queste evidenze sono state osservate anche in pazienti non trattati con valaciclovir in presenza delle stesse condizioni di base o concomitanti.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Nei pazienti che avevano ricevuto un sovradosaggio di valaciclovir sono stati riportati insufficienza renale acuta e sintomi a livello neurologico che comprendevano stato confusionale, allucinazioni, agitazione, diminuzione dello stato di coscienza e coma. Sono stati riportati anche nausea e vomito. È richiesta cautela per prevenire un sovradosaggio accidentale. Molti di questi casi riportati riguardavano pazienti anziani e con funzionalità renale compromessa che avevano ricevuto sovradosaggi ripetuti a causa di una mancata riduzione appropriata del dosaggio.

Trattamento

I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce significativamente alla rimozione dell'aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione in caso di sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.
Codice ATC: J05AB11.

Meccanismo d'azione

Valaciclovir, un antivirale, è l'estere dell'aciclovir con la L-valina. Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico (guanina).

Valaciclovir viene rapidamente e pressoché totalmente convertito nell'uomo in aciclovir e valina probabilmente dall'enzima noto come valaciclovir idrolasi.

L'aciclovir è un inibitore specifico dei virus erpetici con attività, *in vitro*, nei confronti dei virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, del virus Varicella zoster (VZV), del Cytomegalovirus (CMV), del virus Epstein-Barr (EBV) e del virus erpetico umano di classe 6 (HHV-6). L'aciclovir, una volta fosforilato nella sua forma attiva trifosfato, inibisce la sintesi del DNA dei virus erpetici.

Il primo stadio di fosforilazione richiede l'attività di un enzima virale specifico. Nel caso dei virus HSV, VZV ed EBV tale enzima è la timidina chinasi (TK) virale che è presente soltanto nelle cellule infettate da virus. Nel caso del CMV la selettività è mantenuta con la fosforilazione, almeno in parte, mediata del gene UL97 della fosfotransferasi. La necessità che l'aciclovir venga attivato da un enzima virale specifico spiega largamente la sua selettività di azione.

Il processo di fosforilazione (da aciclovir-monofosfato a trifosfato) è completato da chinasi cellulari. L'aciclovir-trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi virale e l'incorporazione di questo analogo nucleosidico nel DNA virale determina l'interruzione del processo di allungamento della catena di quest'ultimo con conseguente blocco della sintesi del DNA e della replicazione virale.

Effetti farmacodinamici

La resistenza all'aciclovir è normalmente dovuta ad una deficienza fenotipica della timidina chinasi che risulta in un virus che è svantaggiato nell'ospite naturale. La ridotta sensibilità all'aciclovir è stata descritta come il risultato di alterazioni minime della timidina chinasi virale o della DNA polimerasi virale. La virulenza di questi fenotipi varianti è simile a quella del virus selvaggio.

Un monitoraggio degli isolati clinici dell'HSV e VZV di pazienti sottoposti a terapia o in profilassi con aciclovir, ha rivelato che la riduzione della sensibilità virale all'aciclovir è estremamente rara negli ospiti immunocompetenti e si osserva solo infrequentemente nei pazienti gravemente immunocompromessi quali, ad esempio, i pazienti sottoposti a trapianto d'organo o midollo osseo, i pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasie maligne ed i pazienti infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Studi clinici

Infezione da Varicella Zoster Virus

Valtrex accelera la risoluzione del dolore: riduce la durata del dolore associato allo zoster e il numero di pazienti con dolore associato allo zoster inclusa nevralgia acuta e, nei pazienti con età superiore ai

50 anni, nevralgia post-erpetica. Valtrex riduce il rischio di complicazioni oculari dello zoster oftalmico.

In genere la terapia endovenosa è considerata lo standard per il trattamento dello zoster dei pazienti immunocompromessi. Tuttavia, dati limitati indicano un beneficio clinico di valaciclovir nel trattamento dell'infezione da VZV (herpes zoster) in alcuni pazienti immunocompromessi inclusi quelli con tumore degli organi solidi, HIV, malattie autoimmuni, linfoma, leucemia e trapianti di cellule staminali.

Infezione da Herpes Simplex Virus

Valaciclovir per le infezioni oculari da HSV deve essere somministrato in accordo con le linee guida di trattamento applicabili.

Sono stati condotti studi con valaciclovir per il trattamento e la soppressione dell'herpes genitale in pazienti con infezione concomitante da HIV/HSV con una conta mediana di CD4 maggiore di 100 cellule/mm³. Valaciclovir 500 mg due volte al giorno è risultato superiore al dosaggio di 1000 mg una volta al giorno nella soppressione delle recidive sintomatiche. Valaciclovir 1000 mg due volte al giorno per il trattamento delle recidive, sulla durata di un episodio di herpes, era paragonabile a 200 mg di aciclovir per via orale cinque volte al giorno. Valaciclovir non è stato studiato nei pazienti con grave immunodeficienza.

L'efficacia di valaciclovir per il trattamento di altre infezioni cutanee da HSV è stata documentata. Valaciclovir ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell'herpes labiale, della mucosite dovuta a chemioterapia o radioterapia, della riattivazione dell'HSV da riaffioramento sul viso, *dell'herpes gladiatorum*. Sulla base dell'esperienza storica di aciclovir, sembra che valaciclovir sia efficace come aciclovir nel trattamento dell'eritema multiforme, dell'eczema erpetico e della paronichia erpetica.

Valaciclovir ha dimostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'herpes genitale negli adulti immunocompetenti se assunto come terapia soppressiva e combinato a rapporti sessuali protetti. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto in 1484 coppie di adulti immunocompetenti, eterosessuali, discordanti per la presenza o meno dell'infezione da HSV-2. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di trasmissione: 75% (acquisizione sintomatica dell'HSV-2), 50% (sieroconversione HSV-2) e 48 % (acquisizione completa dell'HSV-2) per valaciclovir in confronto al placebo. Tra i soggetti partecipanti ad un sotto-studio di diffusione virale valaciclovir ha ridotto in maniera significativa la diffusione del 73% in confronto al placebo (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni sulla riduzione della trasmissione).

Infezione da Cytomegalovirus (vedere paragrafo 4.4)

La profilassi da CMV con valaciclovir nei soggetti che ricevono un trapianto di organo solido (rene, cuore), riduce l'insorgenza di rigetto acuto di trapianto, le infezioni opportunistiche e altre infezioni erpetiche (HSV, VZV). Non esiste uno studio diretto di confronto verso valganciclovir per definire la gestione terapeutica ottimale nei pazienti con trapianto di organo solido.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Valaciclovir è un profarmaco di aciclovir. La biodisponibilità di aciclovir da valaciclovir è di circa 3,3-5,5 volte più grande di quella osservata storicamente per aciclovir orale. Dopo somministrazione orale, valaciclovir viene assorbito bene e rapidamente ed è pressoché totalmente convertito ad aciclovir e valina. Tale conversione è probabilmente mediata da un enzima isolato dal fegato umano noto come valaciclovir idrolasi. La biodisponibilità di aciclovir da una dose di 1000 mg di valaciclovir è del 54% e non viene ridotta dall'assunzione di cibo. La farmacocinetica di valaciclovir non è proporzionale alla dose. La velocità e l'entità dell'assorbimento diminuiscono con l'aumentare della dose, con un conseguente incremento meno che proporzionale nella C_{max} oltre l'intervallo della dose terapeutica e una ridotta biodisponibilità alle dosi sopra i 500 mg. Le previsioni dei parametri

farmacocinetici (PK) di aciclovir dopo somministrazione di singole dosi di 250-2000 mg di valaciclovir in soggetti volontari sani con funzionalità renale normale sono riportate di seguito.

Aciclovir PK Parametro		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	microgrammi/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T _{max}	ore (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.microgrammi/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo alla concentrazione al picco; AUC = area sotto la curva tempo-concentrazione. I valori di C_{max} e AUC indicano la media ± la deviazione standard. I valori di T_{max} indicano la mediana e l'intervallo.

Le concentrazioni plasmatiche al picco del valaciclovir immodificato sono soltanto il 4% dei livelli al picco di aciclovir, si ottengono dopo un tempo mediano di 30-100 minuti dopo somministrazione della dose e sono al limite o sotto il limite della quantificazione, dopo 3 ore dall'assunzione. I profili di farmacocinetica del valaciclovir e dell'aciclovir sono simili sia dopo dosi singole che dopo dosi ripetute. L'herpes zoster e l'herpes simplex e l'infezione da HIV non alterano significativamente la farmacocinetica di valaciclovir e aciclovir dopo somministrazione orale di valaciclovir in confronto agli adulti sani. Nei soggetti con trapianto che ricevono valaciclovir 2000 mg 4 volte al giorno le concentrazioni al picco di aciclovir sono simili o maggiori di quelle presenti nei volontari sani che ricevono lo stesso dosaggio. Le AUC presumibili giornaliere sono sensibilmente più alte.

Distribuzione

Il legame del valaciclovir alle proteine plasmatiche è molto basso (15%).

La penetrazione nel liquido cerebrospinale (CSF) determinata dal rapporto CSF/AUC plasmatica, è indipendente dalla funzionalità renale ed è stata di circa il 25% per aciclovir e il metabolita 8-OH-ACV e di circa il 2,5% per il metabolita CMMG.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, valaciclovir è convertito in aciclovir e L-valina da un primo passaggio intestinale e/o dal metabolismo epatico. Aciclovir è convertito in una piccola quantità di metaboliti in 9 (carbossimetossi) metilguanina (CMMG) dall'alcol e dall'aldeide deidrogenasi, in 8-idrossi-aciclovir (8-OH-ACV) dall'aldeide ossidasi. Circa l'88% dell'esposizione totale plasmatica combinata è attribuibile ad aciclovir, l'11% a CMMG e l'1% a 8-OH-ACV. Né valaciclovir né aciclovir vengono metabolizzati dal citocromo P450.

Eliminazione

Il valaciclovir viene principalmente eliminato nelle urine come aciclovir (più dell'80% della dose ritrovata) e come metabolita dell'aciclovir CMMG (circa il 14% della dose ritrovata). Il metabolita 8-OH-ACV è rilevabile solo in piccole quantità nelle urine (< 2% della dose ritrovata). Meno dell'1% della dose somministrata di valaciclovir è ritrovata nelle urine come farmaco immodificato. Nei pazienti con funzionalità renale normale l'emivita di eliminazione plasmatica di aciclovir sia dopo singola dose che dosi multiple di valaciclovir è di circa 3 ore.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

L'eliminazione di aciclovir è correlata alla funzionalità renale e l'esposizione all'aciclovir aumenterà con l'incremento dell'insufficienza renale. In pazienti con malattia renale allo stadio finale, l'emivita media di eliminazione di aciclovir dopo somministrazione di valaciclovir è di circa 14 ore, rispetto a circa 3 ore nel caso di funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

L'esposizione ad aciclovir e ai suoi metaboliti CMMG e 8-OH-ACV nel plasma e nel liquido cerebrospinale (CSF) è stata valutata allo *steady-state* dopo la somministrazione di dosi multiple di valaciclovir in 6 soggetti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina media

111 ml/min, intervallo 91-144 ml/min) trattati con 2000 mg ogni 6 ore e in 3 soggetti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina media 26 ml/min, intervallo 17-31 ml/min) trattati con 1500 mg ogni 12 ore. Nel plasma, così come nel liquido cerebrospinale, le concentrazioni di aciclovir e dei metaboliti CMMG e 8-OH-ACV sono state in media 2, 4 e 5-6 volte superiori, rispettivamente, nell'insufficienza renale grave rispetto alla funzionalità renale normale.

Insufficienza epatica

I dati di farmacocinetica indicano che l'insufficienza epatica diminuisce il tasso di trasformazione di valaciclovir in aciclovir ma non la totale trasformazione. L'emivita di aciclovir non è interessata.

Donne in gravidanza

Uno studio di farmacocinetica di valaciclovir e aciclovir condotto durante l'ultima fase della gravidanza indica che la gravidanza non ha effetti sulla farmacocinetica di valaciclovir.

Trasferimento nel latte materno

Dopo somministrazione di una dose orale di 500 mg di valaciclovir le concentrazioni al picco di aciclovir C_{max} raggiunte nel latte materno avevano un intervallo di valori da 0,5 a 2,3 volte le corrispondenti concentrazioni sieriche materne di aciclovir. La concentrazione media di aciclovir nel latte materno è stata di 2,24 microgrammi/ml (9,95 micromoli/l). Con un dosaggio materno di 500 mg di valaciclovir due volte al giorno, questo livello potrebbe esporre un neonato allattato al seno ad un dosaggio orale giornaliero di aciclovir di circa 0,61 mg/kg/die. L'emivita di eliminazione di aciclovir dal latte materno era simile a quella dal siero. Valaciclovir immodificato non è stato ritrovato nel siero materno, nel latte materno o nell'urina del bambino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Valaciclovir non ha effetto sulla fertilità nei ratti maschi o femmine trattati per via orale.

Il valaciclovir non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. Il valaciclovir viene quasi completamente metabolizzato in aciclovir. La somministrazione sottocutanea di aciclovir in test internazionalmente accettati non ha prodotto effetti teratogeni nei ratti e nei conigli. In ulteriori studi nei ratti sono state osservate anomalie fetali e tossicità materna a dosi sottocutanee che determinavano livelli plasmatici di aciclovir di 100 microgrammi/ml (più di 10 volte maggiore della dose singola di 2000 mg di valaciclovir nell'uomo con funzionalità renale normale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Diossido di silice colloidale

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido
Macrogol
Polisorbato 80 (solo per le compresse da 500 mg e 1000 mg)
Inchiostro blu FT203 contenete blu brillante (E133) (solo per le compresse da 250 mg e 1000 mg)
Cera carnauba

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse da 250 mg, compresse da 1000 mg
Due anni

Compresse da 500 mg
Tre anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister di polivinilcloruro / alluminio.

Compresse da 250 mg
Confezione da 60 compresse

Compresse da 500 mg
Confezioni da 10, 30, 42, 90 o 112 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Compresse da 1000 mg
Confezione da 21 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 250 mg di valaciclovir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
60 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 500 mg di valaciclovir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film
10 compresse
30 compresse
42 compresse
90 compresse
112 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1000 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato equivalente a 1000 mg di valaciclovir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
21 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1000 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film
Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film
Valtrex e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1000 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valaciclovir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Valtrex e a che cosa serve
2. Prima di prendere Valtrex
3. Come prendere Valtrex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Valtrex
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Valtrex e a che cosa serve

Valtrex appartiene al gruppo di medicinali chiamati antivirali. Esso funziona uccidendo o bloccando la crescita dei virus chiamati herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV) e cytomegalovirus (CMV). Valtrex può essere usato per:

- trattare lo zoster (negli adulti)
- trattare le infezioni da HSV della cute e l'herpes genitale (negli adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni). Esso viene anche impiegato per aiutare a prevenire la ricomparsa di queste infezioni.
- trattare l'herpes labiale (negli adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni)
- prevenire le infezioni da CMV dopo trapianto d'organo (negli adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni)
- trattare e prevenire le infezioni da HSV dell'occhio

2. Prima di prendere Valtrex

Non prenda Valtrex

- Se è allergico (ipersensibile) al valaciclovir o all'aciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6).
- Non prenda Valtrex se ciò la riguarda. Se non è sicuro si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Valtrex.

Faccia particolare attenzione con Valtrex

Prima di prendere Valtrex controlli con il medico o il farmacista se:

- **ha problemi renali**
- **ha problemi al fegato**

- ha più di 65 anni di età
- il suo sistema immunitario è debole

Se non è sicuro che quanto sopra la riguardi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Valtrex.

Per prevenire la trasmissione dell'herpes genitale ad altre persone

Se sta assumendo Valtrex per trattare o prevenire l'herpes genitale o nel caso abbia già avuto in passato l'herpes genitale, deve avere rapporti sessuali protetti compreso l'uso del profilattico. Ciò è importante per prevenire la trasmissione dell'infezione ad altre persone. Non deve avere rapporti sessuali se ha dolore o vescicole a livello genitale.

Assunzione di Valtrex con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e medicinali a base di piante medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che ha effetti sui reni. Questi includono aminoglicosidi, composti a base di platino, mezzi di contrasto iodinati, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina, tacrolimus, cimetidina e probenecid.

Informi sempre il medico o il farmacista su qualsiasi altro medicinale mentre sta assumendo Valtrex per il trattamento dello zoster o dopo un trapianto d'organo.

Gravidanza e allattamento

In genere l'uso di Valtrex non è raccomandato in gravidanza. Se lei è in gravidanza, o pensa di poterlo essere o sta pianificando una gravidanza, non assuma Valtrex senza essersi consultata con il medico. Il medico farà una valutazione del beneficio per lei e del rischio per il suo bambino dell'assunzione di Valtrex mentre è in gravidanza o allatta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Valtrex può causare effetti indesiderati che hanno effetto sulla capacità di guidare.

➔ Non guidi o azioni macchinari a meno che sia sicuro di non subire alcun effetto.

3. Come prendere Valtrex

Prenda sempre Valtrex seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose che deve assumere dipenderà dal motivo per il quale il medico le ha prescritto Valtrex. Il medico discuterà questo con lei.

Trattamento dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

- La dose usuale è 1000 mg (una compressa da 1000 mg o due compresse da 500 mg) tre volte al giorno.
- Deve prendere Valtrex per sette giorni.

Trattamento dell'herpes labiale

- La dose raccomandata è di 2000 mg (due compresse da 1000 mg o quattro compresse da 500 mg) due volte al giorno.
- La seconda dose deve essere presa 12 ore (non prima di 6 ore) dopo la prima dose
- Deve prendere Valtrex per un solo giorno (due dosi).

Trattamento delle infezioni da HSV della pelle e dell'herpes genitale

- La dose raccomandata è di 500 mg (una compressa da 500 mg o due compresse da 250 mg) due volte al giorno.

- Per la prima infezione deve prendere Valtrex per cinque giorni o fino a dieci giorni se il medico lo raccomanda. Per le infezioni ricorrenti la durata del trattamento è normalmente dai 3 ai 5 giorni.

Per aiutare a prevenire la ricomparsa delle infezioni da HSV dopo averle avute

- La dose raccomandata è di una compressa da 500 mg una volta al giorno.
- Alcune persone con frequenti infezioni ricorrenti trovano beneficio dall'assunzione di una compressa da 250 mg due volte al giorno.
- Deve prendere Valtrex fino a quando il medico le dice di smettere.

Per impedire di contrarre l'infezione da CMV(Cytomegalovirus)

- La dose raccomandata è di 2000 mg (due compresse da 1000 mg o quattro compresse da 500 mg) quattro volte al giorno.
- Deve assumere ogni dose a distanza di 6 ore circa.
- Normalmente lei inizierà a prendere Valtrex il più presto possibile dopo l'intervento.
- Dovrà prendere Valtrex per circa 90 giorni dopo l'intervento fino a quando il medico le dice di smettere.

Il medico può modificare la dose di Valtrex se:

- ha più di 65 anni di età
 - ha un sistema immunitario debole
 - ha problemi renali.
- ➔ Informi il medico prima di assumere Valtrex qualora una delle situazioni sopra elencate la riguardi.

Assunzione del medicinale

- Assumere questo medicinale per bocca.
- Deglutire le compresse intere con un sorso d'acqua.
- Prendere Valtrex alla stessa ora ogni giorno.
- Prendere Valtrex seguendo le istruzioni del medico o del farmacista.

Persone di oltre 65 anni di età o con problemi renali

È molto importante mentre sta assumendo Valtrex che lei assuma regolarmente acqua durante il giorno. Questo aiuterà a ridurre gli effetti indesiderati che possono riguardare i reni o il sistema nervoso. Il medico la controllerà attentamente per i segni di questi effetti. Gli effetti indesiderati del sistema nervoso potrebbero includere sensazione di confusione o agitazione, sensazione non usuale di sonnolenza o intorpidimento.

Se prende più Valtrex di quanto deve

Valtrex normalmente non è dannoso a meno che ne prenda troppo e per diversi giorni. Se prende troppe compresse lei potrebbe avere nausea, vomito o essere confuso, agitato o in un stato di sonnolenza non usuale. Informi il medico o il farmacista se ha assunto troppo Valtrex. Porti la confezione del medicinale con sé.

Se dimentica di prendere Valtrex

- Se dimentica di prendere Valtrex, lo prenda il più presto possibile quando si ricorda. Tuttavia, se è quasi il tempo per la dose successiva, salti la dose dimenticata.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Valtrex può causare effetti indesiderati in alcune persone. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo medicinale:

Condizioni alle quali deve prestare attenzione

- gravi reazioni allergiche (*anafilassi*). Queste sono rare nelle persone che assumono Valtrex. Rapido sviluppo di sintomi che includono:
 - rossore, eruzione cutanea pruriginosa
 - gonfiore delle labbra, del viso, del collo e della gola che causano difficoltà di respirazione (*angioedema*)
 - brusco abbassamento della pressione sanguigna che porta al collasso.
- ➔ Se ha una reazione allergica smetta di prendere Valtrex e contatti il medico immediatamente.

Molto comune (riguarda più di una persona su 10):

- mal di testa

Comune (riguarda fino a una persona su 10):

- nausea
- capogiri
- vomito
- diarrea
- reazione della pelle dopo esposizione alla luce solare (*fotosensibilità*)
- eruzione cutanea

Non comune (riguarda fino ad una persona su 100):

- stato di confusione
- vedere o udire cose che non ci sono (*allucinazioni*)
- stato di forte intorpidimento
- tremori
- stato di agitazione

Questi effetti indesiderati del sistema nervoso si verificano generalmente nelle persone con problemi renali, negli anziani o nei pazienti con trapianto d'organo che assumono alte dosi, 8 grammi o più, di Valtrex al giorno. Tali effetti normalmente migliorano quando Valtrex è sospeso o la dose viene ridotta.

Altri effetti indesiderati non comuni:

- respiro corto (*dispnea*)
- disturbi di stomaco
- eruzione cutanea, talvolta prurito, orticaria
- dolore in fondo alla schiena (dolore renale)

Effetti indesiderati non comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- riduzione del numero di globuli bianchi (*leucopenia*)
- riduzione del numero di *piastrine del sangue* che sono le cellule che servono per la coagulazione (*trombocitopenia*)
- aumento delle sostanze prodotte dal fegato.

Raro (riguarda fino ad una persona su 1000):

- instabilità nel camminare e mancanza di coordinazione (*atassia*)
- parole pronunciate in modo lento e difettoso (*disartria*)
- convulsioni
- funzione cerebrale alterata (*encefalopatia*)

- perdita di coscienza (*coma*)
- pensiero confuso o disturbato

Questi effetti indesiderati del sistema nervoso si verificano generalmente nelle persone con problemi renali, negli anziani o nei pazienti con trapianto d'organo che assumono alte dosi, 8 grammi o più, di Valtrex al giorno. Tali effetti normalmente migliorano quando Valtrex è sospeso o la dose viene ridotta.

Altri effetti indesiderati rari

- problemi renali con poco passaggio o assenza di urina.

5. Come conservare Valtrex

- Tenere Valtrex fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Valtrex dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza (Scad) si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Altre informazioni

Cosa contiene Valtrex

Il principio attivo è valaciclovir. Ogni compressa contiene 250 mg, 500 mg o 1000 mg di valaciclovir (come valaciclovir cloridrato).

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Cros повідone
Povidone
Magnesio stearato
Dissido di silice colloidale

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido
Macrogol
Polisorbato 80 (solo per le compresse da 500 mg e 1000 mg)
Inchiostro blu FT203 contenete blu brillante (E133) (solo per le compresse da 250 mg e 1000 mg)
Cera carnauba

Descrizione dell'aspetto di Valtrex e contenuto della confezione

Le compresse di Valtrex sono contenute in confezioni in blister di polivinilcloruro/alluminio.

Le compresse di Valtrex da 250 mg sono fornite in confezioni contenenti 60 compresse rivestite con film. Esse sono di colore bianco e marcate con "GX CE7" su un lato.

Le compresse di Valtrex da 500 mg sono fornite in confezioni contenenti 10, 30, 42, 90 o 112 compresse rivestite con film. Esse sono di colore bianco e marcate con "GX CF1" su un lato.

Le compresse di Valtrex da 1000 mg sono fornite in confezioni contenenti 21 compresse rivestite con film. Esse sono di colore bianco e marcate con “GX CF2” su un lato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Lettonia, Lituania, Malta, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito: Valtrex

Francia, Belgio, Danimarca, Italia, Lussemburgo, Olanda: Zelitrex

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il : {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]