

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMS(-I), LIETOŠANAS VEIDS,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austrija	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austrija	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austrija	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austrija	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Beļģija	Zelitrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Beļģija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Beļģija	Zelitrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Čehija	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija	Valtrex 500 mg	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dānija	Zelitrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dānija	Zelitrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Dānija	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dānija	Zelitrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Somija	Valavir	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Somija	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francija	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francija	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vācija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vācija	Valtrex S	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Vācija	Valtrex S 250 mg	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grieķija	Valtrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Grieķija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grieķija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grieķija	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Islande	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islande	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Islande	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islande	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Īrija	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Īrija	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itālija	Zelitrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itālija	Talavir	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Itālija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itālija	Zelitrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itālija	Talavir	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Itālija	Zelitrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Itālija	Talavir	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Latvija	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Beļģija	Zelitrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Luksemburga	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belģija	Zelitrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nīderlande	Zelitrex 500 mg	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nīderlande	Zelitrex 250 mg	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvēģija	Valtrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvēģija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ</u> <u>dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Norvēģija	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvēģija	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Polija	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugāle	Valtrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugāle	Valavir	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, n°3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugāle	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugāle	Valavir	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugāle	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugāle	Valavir	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovākijas Republika	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovēnija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valtrex	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Spānija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Virval	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valaciclovir Allen	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valherpes	1000 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Virval	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valaciclovir Allen	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spānija	Valherpes	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zviedrija	Valtrex	1 g	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zviedrija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zviedrija	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Lielbritānija	Valtrex	500 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES/EEZ</u> <u>dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>ipašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Lielbritānija	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Lielbritānija Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Lielbritānija	Valtrex	250 mg	apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS
ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VALTrex UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU (SKATĪT I PIELIKUMU) ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

Valtrex ir iekšķīgi lietojamas tabletes, kas satur valaciklovīru (VACV) jeb esterificētu pretherpētiskā līdzekļa aciklovīra (ACV) priekšsavienojumu.

Aciklovīrs ir spēcīgs un selektīvs vairāku herpes vīrusu, tostarp cilvēkam patogēnu *herpes simplex* vīrusa (HSV), *varicella zoster* vīrusa (VZV) un citomegalovīrusa (CMV), inhibitors. Aciklovīrs nomāc herpes vīrusa DNS polimerāzi. Zarnās un aknās notiekošajā pirmā loka metabolisma laikā valaciklovīrs tiek ātri un gandrīz pilnīgi pārveidots par aciklovīru un L-valīnu. Valaciklovīrs nodrošina aciklovīram augstu biopieejamību, kas ļauj to lietot retāk.

Valtrex (un radniecīgu nosaukumu zāles) bija iekļauts *CMD(h)* saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 30. panta 2. punktu izveidotajā sarakstā, kurā iekļauti līdzekļi, kam nepieciešama zāļu aprakstu (ZA) saskaņošana. Tā kā dalībvalstis par iepriekš minēto zāļu (un radniecīgu nosaukumu zāļu) reģistrāciju bija pieņēmušas dažādus lēmumus, Eiropas Komisija izsludināja oficiālu pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, lai novērstu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstu visā Eiropas Savienībā. *CHMP* 2008. gada 20. novembrī apstiprināja jautājumu sarakstu un trīs citus risināmo jautājumu sarakstus.

GlaxoSmithKline vienojās ar Eiropas Zāļu aģentūru par *CMC* kvalitātes datu (3. moduļa) saskaņošanu šīs saskaņā ar 30. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras laikā. Saskaņošana galvenokārt bija nepieciešama zāļu apraksta 4.1., 4.2., 4.3. un 4.6. apakšpunktiem.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

CHMP apsprieda formulējumu šādām indikācijām, ņemot vērā Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumus, spēkā esošos valstu zāļu aprakstus un zinātnisko informāciju:

1. – *Varicella zoster* vīrusa (VZV) infekcijas – jostas roze;
2. – *Herpes simplex* vīrusa (HSV) infekcijas;
3. – citomegalovīrusa (CMV) infekcijas.

1. indikācija – *Varicella zoster* vīrusa (VZV) infekcijas – jostas roze

Tika panākta vienošanās par šādu indikāciju:

“Valtrex indicēts jostas rozes un acis skarošas herpes zoster infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem ar normālu imunitāti.

Valtrex ir indicēts jostas rozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu imunitātes nomākumu”.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu dzēst frāzi *“Valtrex paātrina sāpju ... un pēcherpētiskās neiralģijas izzušanu”* un šo informāciju pārcēla uz 5.1. apakšpunktu.

Attiecībā uz acu komplikāciju profilaksi, kas minēta dažos dalībvalstu zāļu aprakstos, *CHMP* pieņēma zināšanai, ka tas ir sekundārs VZV infekcijas ārstēšanas ieguvums, tādēļ šo indikācijas daļu ietvēra 5.1. apakšpunktā iekļautajā informācijā.

2. indikācija – *Herpes simplex* vīrusa (HSV) infekcijas

Attiecībā uz *herpes simplex* dalībvalstīs bija norādītas atšķirīgas infekcijas vietas un ārstēšanas, infekcijas nomākšanas un profilakses ieteikumi.

HSV ārstēšana

Lai pierādītu valaciklovīra drošību un efektivitāti HSV ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašnieks novērtēja preparātu klīniskā izstrādes programmā, ietverot sešus pētījumus dzimumorgānu *herpes* (HSV-2) infekcijas gadījumā.

Šie pētījumi liecināja, ka valaciklovīrs bija pārāks par placebo un/vai tikpat efektīvs kā aciklovīrs, mazinot epizodes ilgumu, vīrusu izdalīšanos un bojājuma dzīšanas laiku.

HSV nomākšana uzliesmojumu mazināšanai (recidivējošas dzimumorgānu herpes simplex infekcijas epizodes)

Lai pierādītu spēju nomākt dzimumorgānu herpes recidīvus, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza divus pētījumus (123-026 un 123-037). Valaciklovirs nozīmīgi efektīvāk nekā placebo paildzināja laiku līdz pirmajam dzimumorgānu herpes recidīvam (*Patel, 1997; Reitano, 1998*). Nesen veiktā metaanalīzē (*Lebrun-Vignes, 2007*) iegūti papildu apliecinoši dati šai indikācijai.

Dzimumorgānu herpes nomākšana pārnese riska mazināšanai

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pētījumu HS2AB3009, lai pierādītu valaciklovira nomācošās terapijas (500 mg vienreiz dienā) efektivitāti.

CHMP secināja, ka indikācija par dzimumorgānu herpes pārnese profilaksi ar VACV nav uzskatāma par atsevišķu indikāciju, bet gan drīzāk par saistītu ar sākotnējas un recidivējošas dzimumorgānu herpes infekcijas ārstēšanu. Šī informācija ir norādīta zāļu apraksta

4.4. apakšpunktā.

Ar HSV saistītu acu infekciju ārstēšana un nomākšana (profilakse)

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairākus pētījumus iekšķīgi lietota aciklovira efektivitātes novērtēšanai HSV keratīta gadījumā pēc penetrējošas keratoplastijas (*Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003*).

Apstiprinātu devu pamatoja ar salīdzinošiem sistēmiskās aciklovira iedarbības aprēķiniem (*Weller, 2000*). Veicot ilgstošu novērošanu pēc operācijas, *Weller* pētījuma rezultāti liecināja, ka valaciklovirs līdzīgi kā aciklovirs novērš herpētisku keratītu.

CHMP uzskatīja, ka tiek ziņots tikai par ierobežota lieluma un nezināmas kvalitātes pētījumiem.

Turklāt iespējami lielākas intraokluārās aciklovira koncentrācijas drošība pēc valaciklovira lietošanas inficētajās acīs nav apmierinošā veidā pierādīta. CHMP secināja, ka vienīgais lietošanas veids acīs, kas jānorāda, ir *acu herpes zoster infekcijas ārstēšana*.

CHMP piekrita iekļaut atsauci uz acu HSV 5.1. apakšpunktā. “*Valtrex mazina acu herpes zoster infekcijas acu komplikāciju risku.*”

Lūpu herpes infekcijas (HSV-1)

Lai atbalstītu šo ierosināto indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza divus nejaušinātus, placebo kontrolētus pētījumus (HS230027 un HS0028) [*Spruance, 2003*], kuros vērtēta vienas VACV dozēšanas shēmas pa 2000 mg divreiz dienā vienu dienu efektivitāte un drošība salīdzinājumā ar placebo. Ņemot vērā šo divu pētījumu rezultātus, Starptautiskais herpes ārstēšanas forums (*IHMF*) [*Gilbert, 2007*] iesaka veikt īslaicīgu kursu, lietojot lielas devas lūpu herpes ārstēšanai kā citu apstiprināto shēmu alternatīvu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairākus būtiskus dokumentus, kuros aprakstīti pētījumi HS230027 un HS230028, un datu analīzi, kas atbalsta īslaicīgu terapiju ar lielām devām pusaudžiem un pieaugušajiem ar normālu imunitāti. Tie ietver arī klīnisko pārskatu, kurā raksturota pivotālo efektivitātes pētījumu drošība un efektivitāte. CHMP atzina, ka lūpu herpes gadījumā 2000 mg valaciklovira divreiz dienā vienu dienu ir efektīva ārstēšanas shēma pieaugušajiem un pusaudžiem.

CHMP pieņēma zināšanai, ka *Herpes labialis* ietver indikāciju “*Ādas un gļotādu HSV infekciju ārstēšana un profilakse*”, un secināja, ka tā nav jānorāda zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā, lai gan 4.2. apakšpunktā īslaicīga lietošana ir jāpiemin.

CHMP apstiprināja vairāku specifiskāku indikāciju formulējumu (t. i., lūpu herpes, acu HSV infekcijas, pārnese mazināšana) dzēšanu.

Vairākas indikācijas nebija apstiprinātas visās dalībvalstīs, jo īpaši pacientiem *ar novājinātu imunitāti*. Valaciklovira drošību un efektivitāti HSV ārstēšanā pacientiem ar novājinātu imunitāti vērtēja pētījumā 123-008, bet nav pieejami pietiekami dati, lai pierādītu efektivitāti un optimālo VACV devu HSV infekcijas ārstēšanai pacientiem ar novājinātu imunitāti.

HSV nomākšana ar HIV inficētiem pacientiem

Pētījumus 123-007 un HS230018 veica, lai novērtētu valaciklovira drošību un efektivitāti recidivējošu anogenitālas HSV infekcijas epizožu nomākšanā ar HIV inficētiem cilvēkiem (Conant, 2002).

CHMP apstiprināja šādu formulējumu par *herpes simplex* vīrusa infekcijas ārstēšanu:

“Valtrex ir indicēts

- ādas un gļotādu HSV infekciju ārstēšanai un nomākšanai, tostarp*
 - pirmās dzimumorgānu herpes epizodes ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar normālu imunitāti un pieaugušajiem ar novājinātu imunitāti;*
 - dzimumorgānu herpes recidīva ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar normālu imunitāti un pieaugušajiem ar novājinātu imunitāti;*
 - dzimumorgānu herpes recidīva nomākšanai (profilaksei) pieaugušajiem un pusaudžiem ar normālu imunitāti un pieaugušajiem ar novājinātu imunitāti;*
- recidivējošu acu HSV infekciju ārstēšanai un nomākšanai (profilaksei).*

3. indikācija – citomegalovīrusa (CMV) infekcijas

Dažās dalībvalstīs lietošana citomegalovīrusa infekcijas profilaksei nebija apstiprināta.

Citomegalovīruss ir galvenais ar vīrusiem saistītu iedzimtu defektu, tostarp psihiskās attīstības aiztures un kurluma izraisītājs, un tas var izraisīt smagas un letālas slimības cilvēkiem ar novājinātu imunitāti, īpaši tiem, kam veikta kaulu smadzeņu transplantācija, norobežotu orgānu transplantācija, un pacientiem ar nomāktu imunitāti, piemēram, cilvēkiem, kuri inficēti ar HIV.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica divus pētījumus, lai novērtētu VACV drošību un efektivitāti salīdzinājumā ar ACV vai placebo CMV infekcijas un slimību profilaksei pacientiem, kam transplantēts norobežots orgāns.

Pirmais bija pivotāls pētījums (123-012) pacientiem pēc nieru transplantācijas, un otrs bija mazāks pētījums (123-031) pieaugušiem pacientiem pēc sirds transplantācijas.

Pētījuma 123-012 rezultāti liecina, ka profilakse ar perorālu VACV pacientiem pēc nieru transplantācijas mazināja CMV izraisītas slimības sastopamību vai aizkavēja tās sākumu gan seropozitīviem, gan seronegatīviem recipientiem. Pētījuma 123-031 rezultāti liecināja par nozīmīgu laika atšķirību, kurā attīstās CMV antigenēmija, un līdzīgu akūtas atgrūšanas aizkavēšanu un mazāku oportūnistisku vai citu herpes infekciju sastopamību par labu VACV.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza divus pētījumus, lai apliecinātu VACV drošumu (pētījumi 123-016 un 123-039). Profilaktiskas i. v. terapijas ar gancikloviru un perorālas terapijas ar VACV drošības īpašības bija līdzīgas un līdzīgas kā placebo grupā. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija iekļautas sarakstā un jauni un nozīmīgi drošības signāli nav konstatēti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka valacikloviram ir pierādīta efektivitāte CMV infekcijas un slimības profilaksē un tas pozitīvi ietekmēja citus iznākus, piemēram, transplantāta atgrūšanu un oportūnistiskas infekcijas.

CHMP pieņēma zināšanai, ka šie konstatējumi varētu liecināt par papildu VACV iedarbību, lai gan to nevar uzskatīt par primāro indikāciju ārstēšanai, bet var norādīt 5.1. apakšpunktā.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam sniegt arī apliecinājumu, ka valaciklovira ieguvumu/riska attiecību var uzskatīt par līdzīgu valganciklovira, ko pašlaik plaši izmanto klīniskā praksē, ieguvumu/riska attiecībai.

Lai pierādītu valaciklovira drošību un efektivitāti CMV slimības profilaksē pacientiem pēc orgānu transplantācijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza četrus nejaušinātus, kontrolētus klīniskos pētījumus: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Lowance pētījumā pierādīts, ka profilaktiska terapija ar valacikloviru ir droša un efektīva, lai novērstu CMV slimību pēc nieru transplantācijas.

Egan pētījuma rezultāti liecināja, ka lielas valaciklovira devas nozīmīgi aizkavē CMV antigenēmijas rašanos un pozitīvi ietekmē laiku līdz CMV infekciju, simptomu un slimības rašanās brīdim, salīdzinot ar mazu aciklovira devu iekšķīgu lietošanu.

Ljungman pētījumā pierādīts, ka valaciklovirs nozīmīgi efektīvāk nekā iekšķīgi lietots aciklovirs mazināja CMV infekcijas sastopamību ($P < 0,0001$), un iekšķīgi lietota valaciklovira drošība bija līdzīga kā lielām iekšķīgi lietotām aciklovira devām.

Winston pētījuma autori secināja, ka iekšķīgi lietots valaciklovirs var būt alternatīva i. v. ievadītam ganciklovīram CMV slimības profilaksei pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Ņemot vērā iepriekš minēto pētījumu rezultātus, CHMP apstiprināja valaciklovira lietošanu CMV infekcijas profilaksei. Tomēr valaciklovira lietošana profilaksei pēc transplantācijas izmantojama tikai pēc norobežotu orgānu transplantācijas.

CHMP apstiprināja šādu formulējumu:

“Valtrex ir indicēts CMV infekcijas un slimības profilaksei pēc norobežota orgāna transplantācijas pieaugušajiem un pusaudžiem.”

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Dalībvalstīs 4.2. apakšpunktā bija norādīts atšķirīgs teksts. Dažās dalībvalstīs specifiskās situācijās ieteicamā deva bija lielāka nekā citās valstīs.

Lūpu herpes

Reģistrācijas apliecības īpašnieks saņēma apstiprinājumu dažās dalībvalstīs valacikloviru lietot lielākā devā un īsāku laiku (2 g divreiz dienā vienu dienu) lūpu herpes ārstēšanai (Starptautiskā herpes ārstēšanas foruma (IHMF) ieteikums klīniskai praksei [Gilbert, 2007]).

CHMP uzskatīja, ka lūpu herpes ārstēšanai nav jānorāda konkrēta indikācijai, tomēr šajā apakšpunktā varētu norādīt devu lūpu herpes ārstēšanai. Iekļautajos pētījuma ziņojumos norādīts, ka, veicot ārstēšanu divas dienas vienas dienas vietā, nav konstatēts papildu klīniskais ieguvums (Spruance, 2003). Tomēr valaciklovira lietošana vienu dienu piedāvā pacientiem ērtu dozēšanas alternatīvu, salīdzinot ar pieejamiem lokālās terapijas līdzekļiem un ilgākiem aciklovira un valaciklovira lietošanas kursiem.

CHMP pieņēma šādu tekstu: *“Lūpu herpes (aukstumpumpu) gadījumā 2000 mg valaciklovira divreiz dienā vienu dienu ir efektīvs ārstēšanas līdzeklis pieaugušajiem un pusaudžiem. Otrā deva jālieto aptuveni 12 h (ne ātrāk kā 6 h) pēc pirmās devas.”*

Nieru darbības traucējumi

Dažās dalībvalstīs, ņemot vērā drošības signālus, pārskatīti ieteikumi par devām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jostas rozes ārstēšanai.

CHMP ierosināja samazināt devu nieru darbības traucējumu gadījumā, bet reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka norādījumi par piesardzības ievērošanu, lietojot gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, atbilstošas hidratācijas uzturēšanu un ieteikto samazināto devu ievērošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija atbilstoši un piemēroti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī norādīja, ka valaciklovira pivotāliem pētījumiem par HSV un VZV infekciju ārstēšanu un HSV infekcijas recidīvu novēršanu bija iekļaušanas kritēriji, kas neļāva piedalīties lielākajai daļai pacientu ar nozīmīgiem nieru darbības traucējumiem. Kritēriji dažādos pētījumos bija dažādi, bet nedrīkstēja piedalīties pacienti, kam kreatinīna līmenis serumā pārsniedza normas augšējo robežu ($Scr > NAR$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), vai kam kreatinīna klīrenss bija mazāks par 35 ml/min . Tādēļ nebija pietiekami daudz datu, lai veiktu efektivitātes un drošības analīzi apakšgrupās.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka rīcībā nebija datu, kas liecinātu, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, ir izmainīta FK/FD attiecība, kā dēļ viņiem būtu nepieciešama lielāka aciklovira iedarbība, lai iegūtu līdzīgu terapeitisko efektu.

Līdz ar to nav iespējams salīdzināt dažādu valaciklovira devu efektivitāti pacientiem ar līdzīgas pakāpes nieru darbības traucējumiem.

CHMP secināja, ka nav iegūti dati, kas liecinātu, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepieciešama izteiktāka iedarbība terapeitiskā efekta sasniegšanai. CHMP ieteica šajā gadījumā

izmantojot robežvērtību 10 ml/min (līdz ar to aprēķinātā iedarbība ir 39–63 pie <10 ml/min un 43–77 pie *CLcr* 10–30 ml/min).

CHMP apstiprināja samazinātu devu nieru darbības traucējumu gadījumā.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam turpināt apspriest ierosināto devas pielāgošanu *nieru darbības traucējumu* gadījumā, vienu dienu veicot lūpu herpes ārstēšanu. Pie *CLcrea* 30–49 ml/min deva jau ir samazināta par 50 %, bet *varicella zoster* infekciju gadījumā, kad lietojama parastā deva aptuveni tādā pašā diapazonā kā ierosināts lūpu herpes gadījumā, pie *CLcrea* 30–49 ml/min deva ir samazināta par 33 %.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pamatojumu devas pielāgošanai lūpu herpes ārstēšanai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tika aprakstīti divi nejaušināti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti drošības un efektivitātes pētījumi, lai atbalstītu valaciklovira lietošanu aukstumpumpu (lūpu herpes) ārstēšanai. Kreatinīna klīrensa aprēķini dažādiem terapijas veidiem un abiem pētījumiem bija līdzīgi.

Devu aukstumpumpu ārstēšanai noteica, pamatojoties uz lielu valaciklovira devu lietošanu prodroma laikā, cenšoties sasniegt koncentrāciju plazmā, kas pārsniegtu *in vitro* IK99, ņemot vērā hipotēzi, ka optimālu pretvīrusu efektu varētu sasniegt izteiktas sistēmiskās iedarbības gadījumā laikā, kad vīrusu replikācija uz laiku dominē pār saimniekorganisma imūno atbildes reakciju. Līdz ar to valaciklovira dozēšanas shēmas novērtējums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija atvasināts galvenokārt tā, lai *maksimālā aciklovira koncentrācija (C_{max})* būtu aptuveni tāda kā pēc 2000 mg lietošanas divreiz dienā vienu dienu pacientiem ar *CLcr* no 50 līdz 120 ml/min. Ņēma vērā arī kopējā laukuma zem aciklovira koncentrācijas-laika līknes (*AUC*) aprēķinus.

Saistības aprēķini starp aciklovira farmakokinētiku un nieru darbību ir iegūti no pacientiem, kuri piedalījās pētījumos P66-01, P66-02, P66-09 un P66-10 un saņēma valaciklovira 1000 mg devas. Aciklovira biopieejamība no valaciklovira, palielinot devu, nedaudz samazinās. Tādēļ līdztekus izmainītai aciklovira farmakokinētikai nieru darbības traucējumu gadījumā arī šis faktors jāņem vērā, izstrādājot ieteikumus par devas pielāgošanu atbilstoši *C_{max}* un/vai *AUC*.

Ņemot vērā pētījuma P66-09 rezultātus, uzskatīja, ka aciklovira relatīvās biopieejamības aprēķini no dažādu līmeņu valaciklovira devām nav atkarīgi no nieru darbības.

Ierosinātajām valaciklovira dozēšanas shēmām paredzētais kopējais aciklovira *AUC* pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks nekā pacientiem ar vieglākiem nieru darbības traucējumiem. Tomēr galvenās bažas par aciklovira drošību ir saistītas galvenokārt ar atgriezenisku akūtu ietekmi uz nieru darbību iespējamās kristalizācijas dēļ nieru kanāliņos. Lai gan reti, tomēr uzskata, ka tas ir saistīts ar augstu maksimālo koncentrāciju, nevis *AUC*. Turklāt modeļa rezultāti, kas izvēlēti kā *C_{max}* un *AUC* paredzotās vērtības, bija konservatīvi, jo sniedza augstākus aprēķinus pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā, ka paredzamā maksimālā koncentrācija šajā grupā ir tuva apakšējai robežai pacientiem ar *CLcr* ≥ 50 ml/min un ka būtu jālieto tikai viena deva, iesniegti apgalvojumi par ierosināto shēmu piemērotību. Paredzams, ka farmakokinētiskais *C_{max}* un *AUC* mainīgums (% CV) dažādām devām un dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem būs līdzīgs.

CHMP pieņēma zināšanai, ka ieteiktais devas samazinājums nieru darbības traucējumu gadījumā, ārstējot lūpu herpes, nedaudz atšķiras no tā, kāds ieteikts citām indikācijām, jo deva ir samazināta uz pusi jau pie *CLcrea* 30–49 ml/min, neraugoties uz salīdzinoši mazo lietoto devu. Citu indikāciju gadījumā, kad normālā deva ir pie diapazona apakšējās robežas, devas samazināšana nieru darbības traucējumu gadījumā, kamēr *CLcrea* nav mazāks par 30 ml/min, nav nepieciešama, jo pie šāda iedarbības līmeņa paredzamo iedarbības pieaugumu pie *CLcrea* 30–49 ml/min neuzskata par lielu drošības apdraudējumu.

CHMP lūdza iesniegt ierosināto devu pamatojumu lūpu herpes gadījumā, jo bija bažas, ka devas samazināšana jau pie *CLcrea* 49 ml/min varētu izraisīt nepietiekamu iedarbību. Tomēr iesniegtie modelētie dati liecināja, ka *C_{max}* (kas ieteikta kā nozīmīga īslaicīgai lūpu herpes ārstēšanai) un *AUC* grupā ar *CLcrea* 30–49 ml/min aizvien būtu pietiekami lieli. Jāatceras, ka modelēšana ir balstīta uz dažām ne īpaši spēcīgām sakarībām, piemēram, *C_{max}* atkarību no kreatinīna klīrensa. Tomēr, ņemot

vērā salīdzinoši labdabīgo indikāciju, konservatīvā pieeja varētu būt piemērota iespējamā drošības riska mazināšanai.

Pacienti ar novājinātu imunitāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka tradicionālo indikāciju gadījumā pacientiem ar novājinātu imunitāti parasti ieteicamas lielākas valaciklovira devas nekā pacientiem ar normālu imunitāti.

Pēc CHMP lūguma reģistrācijas apliecības īpašnieks atkārtoti vērtēja valaciklovira lietošanu jostas rozes ārstēšanai pacientiem ar novājinātu imunitāti un pārskatīja ārstēšanas vadlīnijas. Francijā izstrādātās vadlīnijas iesaka lietot valacikloviru pa 1000 mg trīs reizes dienā, veicot rūpīgu uzraudzību [Yeni, 2008]. IDSA (Amerikas Infekcijas slimību biedrība) iesaka lietot valacikloviru pa 1000 mg trīsreiz dienā [Dworkin, 2007], bet Eiropas Konference par infekcijām leikozes gadījumā iesaka tādu pašu valaciklovira devu lietot vismaz septiņas dienas [Styczynski, 2009].

CDC uzskata, ka pretvīrusu terapija nekavējoties vienas nedēļas laikā pēc izsitumu rašanās vai jebkurā brīdī pirms krevelu izveidošanās uz visiem bojājumiem jāsāk visiem pacientiem ar nomāktu imunitāti un jostas rozi. Iekšķīgi valacikloviru pa 1000 mg trīsreiz dienā 7–10 dienas ieteicams lietot akūtas lokalizētas dermatomālas jostas rozes ārstēšanai ar HIV inficētiem pacientiem. Ja ādas bojājumi ir plaši vai ir aizdomas, ka ir skarti iekšējie orgāni, jāsāk i. v. aciklovira ievade un tā jāturpina, līdz redzama klīniska uzlabošanās [Balfour, 1983]. Terapijas maiņa no i. v. ievadīta aciklovira uz iekšķīgu pretvīrusu terapiju (lai veiktu 10–14 dienu ārstēšanas kursu) ir pamatota, ja jauni ādas bojājumi vairs nerodas un VZV infekcijas pazīmes un simptomi mazinās [CDC, 2009].

CHMP apstiprināja šo formulējumu un uzskatīja par pieņemamu devu 1000 mg trīsreiz dienā.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Dažās dalībvalstīs ir papildu kontrindikācija – grūtniecības un zīdīšanas periods. Dažās dalībvalstīs ir papildu kontrindikācija – pret acikloviru rezistenti vīrusi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks saglabāja atbilstošu brīdinājumu 4.6. apakšpunktā „Grūtniecība un zīdīšana” Eiropas Savienības saskaņotajā zāļu aprakstā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka valaciklovira lietošanai grūtniecības laikā nevajadzētu būt kontrindicētai.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, uzskatot, ka tas atbilst šobrīd piemērojamām vadlīnijām un precīzi atspoguļo pieejamos datus.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu neiekļaut norādi par vīrusu rezistenci 4.3. apakšpunktā. Vīrusu rezistence atšķiras no gadījumiem, kad zāles nedrīkst lietot drošības apsvērumu dēļ, un jānošķir drošības apdraudējums no samazinātas efektivitātes.

CHMP apstiprināja arī kontrindikācijas paaugstinātas jutības dēļ pret ACV, VACV vai VACV zāļu formām.

4.6. apakšpunkts - Grūtniecība

Informācijas līmenis dažādās dalībvalstīs ir dažāds. Iesniegti līdzīga veida dati, bet faktu materiāls būtiski atšķiras. Arī ieteikumi par lietošanu ir atšķirīgi.

Valaciklovira lietošanas ieguvumu un riska vērtējums specifisku indikāciju gadījumā un konkrētām grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, ir ārstējošā ārsta ziņā.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu šajā apakšpunktā norādīt, ka valacikloviru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ārstēšanas ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Kā lūgts, reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja informāciju, kas pieejama kopš grūtniecības reģistra slēgšanas. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks novērtēja ziņojumus par grūtniecību un grūtniecības iznākumiem, kas pieejami reģistrācijas apliecības īpašnieka vispasaules klīniskajā drošības datu bāzē. Iedarbības līmenis šajā populācijā ir grūti kvantitatīvi novērtējams. Publicētās literatūras analīze neliecināja par jauniem nozīmīgiem drošības apsvērumiem bērniem vai mātēm.

Nozīmīga daļa iedzimto anomāliju, kas aprakstītas publikācijās, atbilda zināmajai nelabvēlīgai ietekmei uz augli, ko izraisa intrauterīna inficēšanās ar CMV.

CHMP uzskatīja, ka jaunais ierosinājums ir pieņemams. Tomēr tā ieteica veikt nelielas teksta izmaiņas, piemēram, pieredzes apjoms, kas iegūts ar valaciklovīru un aciklovīru grūtniecības gadījumā, bija noteikts kvantitatīvi (attiecīgi novērtējot kā ierobežotu vai vidēju), atbilstoši vēsturiskie skaitļi no grūtniecības reģistra pētījuma galīgā ziņojuma tika ievietoti, lai ilustrētu pieejamos datus.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam pamatot visus ierosinātos biežumus un iesniegt ar atbilstošiem apliecinājumiem datiem pārskatītu 4.8. apakšpunktu saskaņā ar zāļu aprakstu veidošanas vadlīniju.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza ņemt vērā nevēlamās blakusparādības neatkarīgi no to statistiskās nozīmības.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši pārskatīja 4.8. apakšpunktu. To nevēlamo blakusparādību, par kurām saņemti spontāni ziņojumi, biežums saskaņā ar lūgumu tiks norādīts kā “nav zināms”. Nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas klīniskos pētījumos, biežuma kategoriju noteica atbilstoši kopējam biežumam, kāds novērots klīniskos pētījumos.

Saskaņā ar lūgumu reģistrācijas apliecības īpašnieks 4.8. apakšpunktā iekļāva ievadfrāzi, lai skaidrotu paraugkopas lielumu/iedarbību no klīniskiem pētījumiem. Klīnisko pētījumu datu bāzes paraugkopas lielums ir noteikts, izmantojot apkopotus datus no valaciklovīra pivotāliem pētījumiem četrām dažādām indikācijām. Šos pētījumus izvēlējās kā tādus, kas vislabāk raksturo preparāta drošības īpašības vispārējai populācijai, kas pakļauta valaciklovīra iedarbībai, un ietver aptuveni 5855 pacientus. 5855 pacienti tiek iedalīti šādi: jostas rozes terapija (n=967); dzimumorgānu herpes ārstēšana (n=1160 liela deva un n=1203 maza deva); dzimumorgānu herpes nomākums (n=1009 liela deva un n=269 maza deva); aukstumpumpu ārstēšana (n=609 liela deva un n=638 maza deva). Saskaņā ar lūgumu reģistrācijas apliecības īpašnieks pārrēķināja nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma kategorijas reakcijām, kas atklātas pēcreģistrācijas datus, lai ievērotu pārskatītās vadlīnijas par zāļu aprakstu veidošanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks skaidroja, ka klīnisko pētījumu datu bāze, kurā ir iekļauti apvienoti klīnisko pētījumu dati četrām indikācijām, kā aprakstīts iepriekš, tika izmantota, lai vēlreiz aprēķinātu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu reakcijām, kas konstatētas pēc reģistrācijas. Šajā klīnisko pētījumu datu bāzē iekļauto pētījumu atlase atspoguļo preparāta drošības īpašības vispārējā populācijā, kas pakļauta valaciklovīra iedarbībai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildes dokumentu tabulā norādīja pārrēķināto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu attiecībā uz tām nevēlamajām blakusparādībām, kas konstatētas pēcreģistrācijas laikā, un apliecināšanas analīzes. Situācijās, kad sastopamība pētījumos bija dažāda, izmantoja konservatīvāko pieeju, t. i., biežuma kategoriju noteica, ņemot vērā lielāko sastopamību.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam aprēķināt rezistences sastopamību pacientiem ar normālu imunitāti un ar novājinātu imunitāti visos klīniskos pētījumos no pēcreģistrācijas datu skatu punkta.

Pret aciklovīru rezistentu HSV prevalence saglabājusies zema un stabila, neraugoties uz pastiprinātu pretvīrusu līdzekļu lietošanu klīniskā praksē pret herpes vīrusiem gandrīz trīsdesmit gadu. Unikālā vīrusu, saimniekorganisma un zāļu faktoru kombinācija izskaidro, kādēļ rezistence nav radusies vispārējā populācijā un arī to, kādēļ valaciklovīra lietošana visdrīzāk nepalielinās pret aciklovīru rezistentu HSV prevalenci.

HSV rezistence pret aciklovīru, aktīvo valaciklovīra metabolītu, kas noteikta ar koloniju samazināšanās testu, ir mazāka par 1 % pacientiem ar normālu imunitāti un aptuveni 5–6% pacientiem ar novājinātu imunitāti. Šie dati sniedz pārliecību, ka rezistences veidošanās iespējamība nav mazinājusī noteiktās valaciklovīra ieguvumu/riska raksturojumu.

Aciklovīra rezistences sastopamība ir stabila, nav mainījusies gandrīz trīsdesmit gadu, kamēr ir pieejams aciklovīrs, un neatšķiras ārstētiem un neārstētiem pacientiem.

CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis plašu rezistences sastopamības aprēķinu pacientiem ar normālu imunitāti un novājinātu imunitāti visos klīniskos pētījumos. Secināts, ka pret acikloviru rezistentu HSV prevalence pēdējo trīsdesmit gadu laikā nav būtiski mainījusies. HSV rezistence pacientiem ar normālu imunitāti ir zema – mazāk par 1 %, un pacientiem ar nomāktu imunitāti aptuveni 5–6 %, kas arī tiek uzskatīta par nelielu sastopamību. Šie novērojumi apliecina HSV ārstēšanas drošību abās grupās, lai gan nepārtraukti jānovēro rezistences pastiprināšanās iespējamība.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

CHMP atbalstīja norādes ievietošanu šajā apakšpunktā, ka valaciklovirs mazina dzimumorgānu herpes pārneses risku pieaugušajiem ar normālu imunitāti, ja to lieto kā nomācošu līdzekli apvienojumā ar drošākiem pretapaugļošanās līdzekļiem.

Ķīmijterapijas vai transplantācijas veiksmīgu iznākumu nereti ietekmē infekcija imunitātes nomākuma laikā pēc ārstēšanas vai operācijas, kad latentu vīrusu reaktivēšanās notiek īpaši bieži (*Bustamante, 1991; Houghlund, 2001*).

CHMP pieņēma zināšanai, ka pētījumi, kas apliecina drošu un efektīvu valaciklovira lietošanu, tika veikti tikai ar HIV inficētiem pacientiem un lielākajai daļai pacientu nebija izteikts CD4 deficīts.

Tomēr valacikloviram pierādīta efektivitāte lūpu herpes (aukstumpumpu), ķīmijterapijas vai staru terapijas izraisīta mukozīta, HSV reaktivēšanās no sejas un *herpes gladiatorum* ārstēšanā.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam novērtēt visus citus Eiropas Savienībā apstiprināto valstu zāļu aprakstu apakšpunktus un ieteikt atbilstošas teksta izmaiņas, ja konstatējamās atšķirības.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izteica ierosinājumu valaciklovira zāļu aprakstu saskaņošanai, ņemot vērā visas zāļu formas un visas devas, kas pašlaik ir reģistrētas vismaz vienā Eiropas dalībvalstī. Tika iesniegta specifiska dokumentācija, kurā norādīta jaunākā informācija.

CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtās atbildes un pamatojums ir apmierinošs. Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka lūguma saskaņoja arī kvalitātes moduli.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā,

CHMP ieteica veikt grozījumus reģistrācijas apliecībā, un šim nolūkam *Valtrex* un radniecīgu nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 250 mg apvalkotās tabletes
Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 500 mg apvalkotās tabletes
Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 1000 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 250 mg valaciklovira (*valaciclovirum*).
Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 500 mg valaciklovira (*valaciclovirum*).
Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 1000 mg valaciklovira (*valaciclovirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

250 mg tablete

Balta, abpusēji izliekta, iegarena tablete ar baltu vai gandrīz baltu kodolu, kam vienā pusē ar zilu tinti uzdrukāts apzīmējums “GX CE7”.

500 mg tablete

Balta, abpusēji izliekta, iegarena tablete ar baltu vai gandrīz baltu kodolu, kam vienā pusē ir iespiests “GX CF1”.

1000 mg tablete

Balta, abpusēji izliekta, iegarena tablete ar baltu vai gandrīz baltu kodolu un dalījuma līniju abās pusēs; vienā pusē ar zilu tinti uzdrukāts “GX CF2”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Varicella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster

Valtrex indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) un acu *zoster* infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nepavājinātu imunitāti (skatīt apakšpunktu 4.4).

Valtrex indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nedaudz vai vidēji stipri pavājinātu imunitāti (skatīt apakšpunktu 4.4).

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas

Valtrex indicēts :

- ādas un gļotādu HSV infekcijas ārstēšanai un profilaksei (nomācšanai), tai skaitā:
 - dzimumorgānu *herpes* pirmās epizodes ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
 - dzimumorgānu *herpes* recidīva ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;

- dzimumorgānu *herpes* recidīva profilaksei (nomākšanai) pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
- -acu recidivējošu HSV infekciju ārstēšanai un profilaksei (nomākšanai) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem ar HSV infekciju un pavājinātu imunitāti, ko izraisījis cits cēlonis, nevis HIV infekcija (skatīt apakšpunktu 5.1).

Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas

Valtrex indicēts CMV infekcijas un slimības profilaksei pēc norobežotu orgānu transplantācijas pieaugušajiem un pusaudžiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

Varicella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster un acu zoster infekcija

Pacientam jāiesaka sākt ārstēšanu iespējami drīz pēc jostas rozes diagnosticēšanas. Nav datu par ārstēšanu, kas sākta vairāk nekā 72 stundas pēc jostas rozes izsitumu parādīšanās.

Pieaugušie ar nepavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar nepavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā septiņas dienas (kopējā dienas deva ir 3000 mg). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar pavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā vismaz septiņas dienas (kopējā dienas deva ir 3000 mg) un vēl 2 dienas pēc bojājumu pārklāšanās ar kreveli. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pacientiem ar pavājinātu imunitāti pretvīrusu terapija piemērota vienas nedēļas laikā pēc pūslīšu izveidošanās vai jebkurā laikā pirms pilnīgas bojājumu pārklāšanās ar kreveli.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekciju ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem (≥ 12 gadi)

Pieaugušie un pusaudži (≥ 12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg Valtrex divas reizes dienā (kopējā dienas deva ir 1000 mg). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Recidīvu ārstēšana jāveic no trim līdz piecām dienām. Pirmreizējos gadījumos, kas var būt smagāki, ārstēšana var būt jāpaildzina līdz desmit dienām. Zāles jāsāk lietot pēc iespējas agrāk. *Herpes simplex* recidīvu gadījumā ārstēšanu ideāli būtu sākt prodromālajā periodā vai uzreiz pēc pirmo pazīmju vai simptomu parādīšanās. Valtrex var novērst ādas bojājumu veidošanos, ja to lieto līdz ar pirmo HSV recidīva pazīmju vai simptomu parādīšanos.

Herpes labialis

Herpes labialis (aukstumpumpu) gadījumā valaciklovirs pa 2000 mg divas reizes dienā vienu dienu ir efektīva ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem. Otrā deva jālieto aptuveni 12 h (ne ātrāk kā 6 h) pēc pirmās devas. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Izmantojot šo lietošanas shēmu, ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt vienu dienu, jo pierādīts, ka tas nesniedz papildu klīnisku guvumu. Ārstēšana jāsāk, parādoties pirmajiem aukstumpumpu simptomiem (piemēram, durstīšanas, niezes vai dedzināšanas sajūtai).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva HSV ārstēšanai pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti pēc klīniskā stāvokļa smaguma pakāpes un pacienta imunoloģiskā stāvokļa novērtēšanas ir 1000 mg divas reizes dienā vismaz 5 dienas. Sākotnējām epizodēm, kas var būt smagākas, terapijas ilgumu var būt nepieciešams pagarināt līdz desmit dienām. Zāļu lietošana jāuzsāk pēc iespējas ātri. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Maksimālā klīniskā ieguvuma sasniegšanai ārstēšana jāsāk 48 stundu laikā. Vēlams rūpīgi kontrolēt bojājumu stāvokli.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas recidīva novēršana (nomācšana) pieaugušajiem un pusaudžiem (≥12 gadi)

Pieaugušie un pusaudži (≥12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg Valtrex vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem ar ļoti biežiem recidīviem (≥ 10 reizi gadā, ja netiek veikta ārstēšana) papildu ieguvumu var sniegt 500 mg dienas deva, lietojot to dalītas devas veidā (pa 250 mg divreiz dienā). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapija jāpārvērtē pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg Valtrex divas reizes dienā. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapijas pārvērtēšana jāveic pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Citomegalovīrusa infekcijas (CMV) un slimības profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem (≥12 gadi)

Valtrex deva ir 2000 mg četras reizes dienā, sākot pēc iespējas drīz pēc transplantācijas. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Ārstēšanas ilgums parasti ir 90 dienu, taču pacientiem ar lielu risku tas var būt jāpalielina.

Īpašas pacientu grupas

Bērni

Valtrex efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, nav novērtēta.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem jāņem vērā iespējamie nieru darbības traucējumi, un deva atbilstoši jāpielāgo (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Jānodrošina adekvāta hidratācija.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Valtrex pacientiem ar traucētu nieru darbību. Jānodrošina adekvāta hidratācija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Valtrex deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā tālāk.

Pacientiem, kuriem veic periodisku hemodialīzi, Valtrex deva jālieto pēc hemodialīzes seansa. Bieži jākontrolē kreatinīna klīrenss, īpaši periodos, kad nieru funkcija strauji mainās, piemēram, uzreiz pēc nieru transplantācijas vai audu paņemšanas. Valtrex deva atbilstoši jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi pieaugušiem pacientiem ar valaciklovira 1000 mg devu pierādīja, ka pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu cirozi (saglabāta aknu sintezējošā funkcija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par farmakokinētiku pieaugušiem pacientiem ar progresējušu cirozi (aknu sintezējošās funkcijas traucējumi un pierādīts portosistēmiskais šunts) neliecina par devu pielāgošanas nepieciešamību, tomēr klīniskā pieredze ir ierobežota. Informāciju par lielākām devām (4000 mg vai vairāk dienā) skatīt apakšpunktā 4.4.

1. tabula. DEVAS PIELĀGOŠANA NIERU DARBĪBAS TRAUCĒJUMU GADĪJUMĀ

Terapeitiskā indikācija	Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Valaciklovira deva ^a
<i>Varicella zoster</i> vīrusa (VZV) infekcijas		
<i>Herpes zoster</i> (jostas rozes) ārstēšana pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti	≥ 50 30 - 49 10 - 29 10	1000 mg trīsreiz dienā 1000 mg divreiz dienā 1000 mg vienreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
<i>Herpes simplex</i> vīrusa (HSV) infekcijas		
<i>HSV infekciju ārstēšana</i>		
- pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg divreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
- pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	1000 mg divreiz dienā 1000 mg vienreiz dienā
<i>Herpes labialis</i> (aukstumpumpu) ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti (alternatīvā 1 dienas lietošanas shēma)	≥ 50 30 - 49 10 - 29 < 10	2000 mg divreiz vienā dienā 1000 mg divreiz vienā dienā 500 mg divreiz vienā dienā 500 mg viena deva
<i>HSV infekcijas profilakse (nomākšana)</i>		
- pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg vienreiz dienā ^b 250 mg vienreiz dienā
- pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg divreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
<u>Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas</u>		
<i>CMV profilakse norobežotu orgānu transplantātu recipientiem (pieaugušajiem un pusaudžiem)</i>	≥ 75 50 - < 75 25 - < 50 10 - < 25 < 10 vai dialīze	2000 mg četras reizes dienā 1500 mg četras reizes dienā 1500 mg trīsreiz dienā 1500 mg divreiz dienā 1500 mg vienreiz dienā

^a Pacientiem, kuriem periodiski veic hemodialīzi: dialīzes dienās deva jāievada pēc dialīzes seansa.

^b HSV profilaksei (nomākšanai) cilvēkiem ar nepavājinātu imunitāti, kuriem bijuši ≥ 10 recidīvi gadā, labākus rezultātus var sasniegt ar 250 mg divreiz dienā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret valaciklovīru, aciklovīru vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hidratācijas statuss

Jāraugās, lai nodrošinātu pietiekamu šķidruma uzņemšanu pacientiem, kuriem ir dehidratācijas risks, īpaši gados vecākiem pacientiem.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem

Aciklovīrs tiek izvadīts no organisma ar nieru klīrensa palīdzību, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem valaciklovira deva ir jāsamazina (skatīt apakšpunktu 4.2). Vecāka gadagājuma pacientiem, visticamāk, ir samazināta nieru funkcija, tādēļ šai vecuma grupai jāapsver nepieciešamība samazināt devu. Gan vecāka gadagājuma pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

pastāv paaugstināts neiroloģisko blakusparādību risks, un tie rūpīgi jānovēro attiecībā uz šo blakusparādību pazīmēm. Ziņotajos gadījumos šīs blakusparādības pārsvarā pārgāja pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lielāku valaciklovira devu lietošana aknu darbības traucējumu un aknu transplantācijas gadījumā
Nav pieejami dati par lielāku valaciklovira devu (4000 mg vai vairāk dienā) lietošanu pacientiem ar aknu slimību. Specifiski valaciklovira pētījumi aknu transplantācijas gadījumā nav veikti, tāpēc jāievēro piesardzība, šiem pacientiem lietojot dienas devas, kas lielākas par 4000 mg.

Lietošana jostas rozes ārstēšanai

Stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija, īpaši pacientiem ar pavājinātu imunitāti. Jāapsver intravenozo pretvīrusu līdzekļu nepieciešamība, kad atbildes reakcija pret perorālo terapiju tiek uzskatīta par nepietiekamu.

Pacienti ar komplikētu jostas rozi, piemēram, ar viscerālām izpausmēm, diseminētu jostas rozi, motorisku neiropātiju, encefalītu un cerebrovaskulārām komplikācijām, jāārstē ar intravenozi ievadītiem pretvīrusu līdzekļiem.

Bez tam pacienti ar pavājinātu imunitāti un acu *zoster* infekciju vai pacienti ar ļoti lielu slimības diseminācijas un viscerālo orgānu iesaistīšanās risku jāārstē ar intravenoziem pretvīrusu līdzekļiem.

Dzimumorgānu herpes pārņemšana

Laikā, kad novērojami simptomi, pacientiem jāiesaka izvairīties no dzimumattiecībām, pat ja ārstēšana ar pretvīrusu līdzekli ir sākta. Supresīvas terapijas laikā ar pretvīrusu zālēm vīrusu izplatīšanās biežums ir nozīmīgi samazināts. Tomēr pārņemšanas risks joprojām pastāv. Tādēļ papildus terapijai ar valacikloviru pacientiem ieteicams ievērot drošības pasākumus dzimumakta laikā.

Lietošana acu HSV infekcijas gadījumā

Šiem pacientiem stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija. Jāapsver intravenozas pretvīrusu terapijas nepieciešamība, ja atbildes reakcija uz perorālu terapiju netiek uzskatīta par pietiekamu.

Lietošana CMV infekciju gadījumā

Dati par valaciklovira efektivitāti transplantētu orgānu saņēmējiem (~200) ar lielu CMV slimības risku (piemēram, donors CMV-pozitīvs/recipients CMV negatīvs vai tiek lietota antitimocīta globulīna indukcijas terapija) liecina, ka valacikloviru šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, kad bažu dēļ par lietošanas drošumu nevar lietot valgancikloviru vai gancikloviru.

Lielas valaciklovira devas, kas nepieciešamas CMV profilaksei, blakusparādības, tai skaitā CNS traucējumus var izraisīt biežāk nekā novērots mazāku devu lietošanas gadījumā citām indikācijām (skatīt apakšpunktu 4.8). Stingri jākontrolē, vai pacientiem nemainās nieru darbība, un deva attiecīgi jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Valaciklovira kombinēšana ar nefrotoksiskām zālēm jāveic piesardzīgi, īpaši pacientiem ar traucētu nieru darbību, un regulāri jākontrolē nieru darbība. Tas attiecas uz vienlaicīgu aminoglikozīdu, organisko platīna savienojumu, joda kontrastvielu, metotreksāta, pentamidīna, foscarneta, ciklosporīna un takrolīma lietošanu.

Aciklovirs primāri izdalās urīnā nepārmainītu zāļu veidā aktīvas nieru kanāliņu sekrēcijas ceļā. Pēc 1000 mg valaciklovira lietošanas cimetidīns un probenecīds samazināja aciklovira nieru klīrensu un palielināja AUC par attiecīgi aptuveni 25% un 45%, inhibējot aciklovira aktīvo izdalīšanos caur nierēm. Cimetidīns un probenecīds, lietoti kopā ar valacikloviru, palielināja aciklovira AUC par aptuveni 65%. Citas vienlaikus lietotas zāles (piemēram, tenofovīrs), kas konkurē aktīvajā tubulārajā sekrēcijā vai inhibē to, var ar šī mehānisma starpniecību palielināt aciklovira koncentrāciju. Arī valaciklovira lietošana var palielināt vienlaikus lietotu vielu koncentrāciju plazmā.

Attiecībā uz pacientiem, kuri ar valaciklovīru saņem lielākas aciklovīra devas (piemēram, lietojot devas, kas paredzētas jostas rozes ārstēšanai vai CMV profilaksei), jāievēro piesardzība, ja vienlaikus tiek lietotas zāles, kas inhibē aktīvo sekrēciju nieru kanāliņos.

Aciklovīra un mikofenolāta mofetila (pēc transplantācijas lietojama imūnsupresīva līdzekļa) neaktīvā metabolīta plazmas AUC palielinājās pēc šo zāļu vienlaikus lietošanas. Nav novērotas maksimālās koncentrācijas vai AUC pārmaiņas, veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi lietojot valaciklovīru un mikofenolāta mofetilu. Ir maz klīniskas pieredzes par šīs kombinācijas lietošanu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pieejams neliels datu apjoms par valaciklovīra lietošanu un vidējs datu apjoms par aciklovīra lietošanu grūtniecības laikā no grūtniecības reģistriem (kuros dokumentēti grūtniecības iznākumi sievietēm, kuras lietojušas valaciklovīru vai perorālo vai intravenozo aciklovīru (valaciklovīra aktīvo metabolītu); 111 un 1246 iznākumi (attiecīgi 29 un 756 gadījumos zāļu ietekme bijusi pirmajā grūtniecības trimestrī) un pēcreģistrācijas pieredze neliecina par anomālijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta toksiska valaciklovīra ietekme uz reproduktivitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Valaciklovīru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums no terapijas pārsniedz iespējamo risku.

Zīdīšanas periods

Aciklovīrs, valaciklovīra galvenais metabolīts, izdalās mātes pienā. Tomēr terapeitiskās devās valaciklovīra ietekme uz zīdītu jaundzimušo/zīdaini nav paredzama, jo bērns uzņems mazāk nekā 2% intravenoza aciklovīra terapeitiskās devas jaundzimušo *herpes* ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.2). Valaciklovīrs zīdīšanas periodā jālieto piesardzīgi un tikai klīnisku indikāciju gadījumā.

Fertilitāte

Valaciklovīrs neietekmēja auglību žurkām, kurām zāles ievadīja iekšķīgi. Ievadot lielas parenterālas aciklovīra devas, žurkām un suņiem novēroja sēklinieku atrofiju un spermatogēnēzi. Ar valaciklovīru nav veikti auglības pētījumi cilvēkam, bet 20 pacientiem pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar 400 – 1000 mg aciklovīra dienas devām netika ziņots par spermatozoīdu skaita, kustīguma vai morfoloģijas pārmaiņām.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas, jāpatur prātā pacienta klīniskais stāvoklis un Valtrex blakusparādību raksturojums. Aktīvās vielas farmakoloģija neliecina par iespējamu kaitīgu ietekmi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biežākās blakusparādības (BP), par ko ziņots vismaz vienas indikācijas gadījumā ar Valtrex ārstētajiem pacientiem klīniskos pētījumos, bija galvassāpes un slikta dūša. Nopietnākas BP, piemēram, trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms, akūta nieru mazspēja un neiroloģiski traucējumi, sīkāk aprakstīti citos zāļu apraksta apakšpunktos.

Blakusparādības tālāk uzskaitītas pa orgānu sistēmām un pēc biežuma.

Blakusparādību klasifikācijā ir izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums:

ļoti bieži	≥ 1/10,
bieži	≥ 1/100 līdz < 1/10,
retāk	≥ 1/1000 līdz < 1/100,

reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$,
ļoti reti $< 1/10\ 000$.

Klīnisko pētījumu dati izmantoti BP biežuma noteikšanai, ja pētījumos bija pierādījumi par to saistību ar valaciklovīru.

Pēcreģistrācijas periodā, bet ne klīniskos pētījumos novērotām BP, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantotas vērtētā raksturlieluma vispiesardzīgākās vērtības („triju likums”). BP, par kurām pēcreģistrācijas laikā noskaidrots, ka tās ir saistītas ar valaciklovīru, un kas novērotas klīniskos pētījumos, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantots pētījumā novērotais biežums. Klīniskā pētījuma drošības datu bāze balstās uz datiem par 5855 pacientiem, kas lietojuši valaciklovīru klīniskos pētījumos daudzām indikācijām (jostas rozes ārstēšana, dzimumorgānu *herpes* ārstēšana/supresija un aukstumpumpu ārstēšana).

Klīnisko pētījumu dati

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša

Pēcreģistrācijas dati

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: leikopēnija, trombocitopēnija

Par leikopēniju pārsvarā ziņots pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilakse

Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis

Retāk: apjukums, halucinācijas, apziņas nomākums, trīce, uzbudinājums

Reti: ataksija, runas traucējumi, krampji, encefalopātija, koma, psihotiski simptomi

Neiroloģiskie traucējumi, kas reizēm ir smagi, var būt saistīti ar encefalopātiju un izpausties kā apjukums, uzbudinājums, krampji, halucinācijas vai koma. Šīs parādības parasti ir atgriezeniskas, un parasti tās novērotas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem pēc orgānu transplantācijas, lietojot lielas Valtrex devas (8000 mg dienā) CMV profilaksei, neiroloģiskas blakusparādības radās biežāk, salīdzinot ar mazāku devu lietošanu citām indikācijām.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Bieži: vemšana, caureja

Retāk: diskomforta sajūta vēderā

Aknu un/ vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: atgriezeniska aknu funkcionālo testu rādītāju (piemēram, bilirubīna, aknu enzīmu) palielināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, ieskaitot fotosensibilitāti, nieze

Retāk: nātrene

Reti: angioneirotiska tūska

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: sāpes nierēs

Reti: nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja (īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem lielākas devas par ieteiktajām)

Sāpes nierēs var būt saistītas ar nieru mazspēju.

Ziņots arī par aciklovira kristālu izgulsnēšanos nieru kanāliņos. Ārstēšanas laikā jānodrošina pietiekama šķidruma uzņemšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušiem pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, īpaši ar progresējušu HIV slimību, kas klīniskos pētījumos ilgstoši lietoja lielas valaciklovira devas (8000 mg dienā), ziņots par nieru mazspēju, mikroangiopātisku hemolītisku anēmiju un trombocitopēniju (kas dažkārt bija kombinētas). Šīs izpausmes tika konstatētas arī tiem pacientiem ar iepriekšminētām patoloģijām, kas nelietoja valacikloviru.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi un izpausmes

Pacientiem, kuri pārdozējuši valacikloviru, ir ziņots par akūtu nieru mazspēju un neiroloģiskiem simptomiem, ieskaitot apjukumu, halucinācijas, uzbudinājumu, traucētu apziņu un komu. Iespējama arī slikta dūša un vemšana. Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas pārdozēšanas. Liela daļa ziņoto gadījumu radās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem, kas nepietiekamas devas samazināšanas dēļ zāles pārdozēja atkārtoti.

Ārstēšana

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu toksicitātes pazīmes. Aciklovira izvadīšanu no asinīm izteikti uzlabo hemodialīze, tādēļ to var apsvērt kā izvēles pasākumu simptomātiskas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus, ATĶ kods: J05AB11.

Darbības mehānisms

Valaciklovirs ir pretvīrusu līdzeklis, aciklovira L-valīna esteris. Aciklovirs ir purīna (guanīna) grupas nukleozīdu analogs.

Valaciklovirs cilvēka organismā strauji un gandrīz pilnīgi pārveidojas par acikloviru un valīnu, iespējams, ar fermenta valaciklovira hidrolāzes palīdzību.

Aciklovirs ir specifisks *herpes* vīrusu inhibitors, kas *in vitro* darbojas pret 1. un 2. tipa *herpes simplex* vīrusu (HSV), *varicella zoster* vīrusu (VZV), citomegalovīrusu (CMV), Epšteina-Barra vīrusu (EBV) un cilvēka *herpes* vīrusu 6 (CHV-6). Aciklovirs fosforilējas par aktīvu trifosfātu un inhibē *herpes* vīrusa DNS sintēzi.

Pirmā fosforilēšanās stadija notiek specifiska vīrusa fermenta ietekmē. HSV, VZV un EBV infekcijas gadījumā šis enzīms ir vīrusa timidīnkināze (TK), kas atrodas tikai vīrusa inficētajās šūnās. CMV gadījumā selektivitātes pamatā ir fosforilēšanās, ko vismaz daļēji nosaka fosfotransferāzes gēns UL97. Aciklovira selektivitāti izskaidro tā aktivācijai nepieciešamais specifiskais vīrusa enzīms.

Fosforilācijas procesu (monofosfāta pārveidošanos par trifosfātu) veic šūnas kināzes. Aciklovira trifosfāts konkurējoši inhibē vīrusa DNS polimerāzi, un šī nukleozīdu analoga iekļaušanās ķēdē rada tās pārtraukšanu, DNS sintēzes pārtraukšanu un vīrusu replikācijas bloķēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rezistence pret acikloviru parasti rodas timidīnkināzes deficīta dēļ vīrusa fenotipā, kas izraisa vīrusa rašanos, kas ir nepiemērots dabiskai videi. Samazināts jutīgums pret acikloviru radās nelielu vīrusa timidīnkināzes vai DNS polimerāzes pārmaiņu rezultātā. Šo variantu virulence ir līdzīga tai, kāda ir parastam (savvaļas) vīrusam.

HCV un VZV klīnisko izolātu, kas iegūti no pacientiem pēc aciklovira terapijas vai profilakses, klīniska novērošana atklāja, ka vīrusi ar samazinātu jutību pret acikloviru ļoti reti radās pacientiem, kam nebija nomākta imūnsistēma, un retos gadījumos rodas pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, piemēram, pacientiem pēc orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas, ļaundabīgu slimību ķīmijterapijas gadījumā un ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficētiem pacientiem.

Klīniskie pētījumi

Varicella zoster vīrusa infekcija

Valtrex paātrina sāpju izzušanu: tas saīsina ar jostas rozi saistīto sāpju ilgumu un samazina to pacientu daļu, kuriem rodas sāpes – gan akūtas sāpes, gan - pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem,- arī pēcherpētiska neiralģija. Valtrex mazina acu komplikāciju risku acu *zoster* infekcijas gadījumā.

Intravenozo terapiju parasti uzskata par standarta *zoster* infekcijas terapiju pacientiem ar pavājinātu imunitāti, taču neliels daudzums datu liecina par klīnisku ieguvumu no valaciklovira lietošanas VZV infekcijas (*herpes zoster*) ārstēšanā noteiktiem pacientiem ar pavājinātu imunitāti, tai skaitā pacientiem ar norobežoto orgānu vēzi, HIV, autoimūnām slimībām, limfomu, leikozi un cilmes šūnu transplantātiem.

Herpes simplex vīrusa infekcija

Valacikloviru acu HSV infekcijas gadījumā ordinē saskaņā ar apstiprinātām ārstēšanas vadlīnijām.

Valaciklovira terapijas un dzimumorgānu *herpes* infekcijas supresijas pētījumi tika veikti HIV/HSV vienlaikus inficētiem pacientiem ar vidējo CD4 skaitu > 100 šūnu/mm³. Valaciklovirs 500 mg divreiz dienā labāk nekā 1000 mg reizi dienā nomāca simptomātiskus recidīvus. Valaciklovirs pa 1000 mg divreiz dienā recidīvu ārstēšanai saīsināja *herpes* epizodes ilgumu tikpat labi kā iekšķīgi lietots aciklovirs pa 200 mg piecas reizes dienā. Valaciklovirs nav pētīts pacientiem ar smagu imūndeficītu.

Valaciklovira efektivitāte pierādīta citu HSV ādas infekciju ārstēšanā. Pierādīts, ka valaciklovirs efektīvi ārstē *herpes labialis* (aukstumpumpas), ķīmijterapijas vai staru terapijas izraisītu mukozītu, HSV reaktivāciju no sejas un *herpes gladiatorum*. Ņemot vērā vēsturisko aciklovira lietošanas pieredzi, valaciklovirs tikpat efektīvi kā aciklovirs ārstē daudzformu eritēmu, herpētisku ekzēmu un pirkstu *herpes simplex* infekciju.

Pierādīts, ka valaciklovirs mazina dzimumorgānu *herpes* pārveidošanas risku pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti, lietojot to kā supresīvu terapiju un papildinot ar drošības pasākumiem dzimumakta laikā. 1484 heteroseksuāliem pieaugušo pāriem ar nepavājinātu imunitāti, kuri atšķīrās HSV-2 infekcijas ziņā, tika veikts dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums. Rezultāti liecināja par nozīmīgi samazinātu pārveidošanas risku: 75% (simptomātiska inficēšanās ar HSV-2), 50% (HSV-2 serokonversija) un 48% (vispārēja inficēšanās ar HSV-2) valaciklovira grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Pētāmajām personām, kuras piedalījās vīrusu izdales apakšpētījumā, valaciklovirs nozīmīgi mazināja izdali – par 73%, salīdzinot ar placebo (papildu informāciju par pārveidošanas mazināšanu skatīt apakšpunktā 4.4).

Citomegalovīrusa infekcija (skatīt apakšpunktu 4.4)

CMV profilakse ar valacikloviru pacientiem, kuriem veikta norobežota orgāna pārstādīšana (nieres, sirds), mazina akūtu transplantāta atgrūšanu, oportūnistiskas infekcijas un citas *herpes* vīrusa infekcijas (HSV, VZV). Nav veikts tiešs salīdzinošs pētījums ar valgancikloviru, lai noskaidrotu optimālo terapeitisko ārstēšanu pacientiem, kuriem pārstādīts norobežots orgāns.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Valaciklovirs ir aciklovira priekšzāles. Aciklovira biopieejamība no valaciklovira ir aptuveni 3,3 - 5,5 reizes lielāka nekā vēsturiski aciklovira perorālas lietošanas gadījumā novērotā. Pēc perorālas lietošanas valaciklovirs labi uzsūcas un strauji un gandrīz pilnīgi pārveidojas par acikloviru un valīnu. Iespējams, ka šī pārveidošanās notiek ar fermenta valaciklovira hidrolāzes, kas izolēta no cilvēka aknām, palīdzību. Pēc 1000 mg valaciklovira lietošanas aciklovira biopieejamība ir 54%, un ēdiens to nemazina. Valaciklovira farmakokinētika nav proporcionāla devai. Uzsūkšanās ātrums un apjoms mazinās līdz ar devas palielināšanu terapeitisko devu robežās, izraisot mazāk nekā proporcionālu C_{max} palielināšanos un samazinātu biopieejamību, ja deva pārsniedz 500 mg. Aciklovira farmakokinētikas (FK) raksturlielumi pēc 250 – 2000 mg valaciklovira vienreizēju devu lietošanas veselām personām ar normālu nieru darbību parādīta tālāk.

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

C_{max} = maksimālā koncentrācija; T_{max} = laiks līdz maksimālajai koncentrācijai; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes. C_{max} un AUC raksturlielumi norādīti kā vidējie ± standarta novirze. T_{max} raksturlielums norādīts kā vidējais un robežas.

Nemainīta valaciklovira maksimālā koncentrācija plazmā ir tikai aptuveni 4% no maksimālās aciklovira koncentrācijas, un tā tiek sasniegta vidēji 30 – 100 min pēc lietošanas un ir nosakāma vai mazāka par nosakāmo līmeni 3 stundas pēc lietošanas. Valaciklovira un aciklovira farmakokinētiskie rādītāji pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas bija līdzīgi. Pēc perorālas valaciklovira lietošanas pacientiem ar *herpes zoster*, *herpes simplex* un HIV infekciju valaciklovira un aciklovira farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, būtiski nemainījās. Pacientiem pēc transplantācijas, kas lietoja 2000 mg valaciklovira 4 reizes dienā, aciklovira maksimālā koncentrācija bija vienāda vai lielāka par to, kāda radās veseliem brīvprātīgajiem, lietojot to pašu devu. Aprēķinātais AUC dienā bija izteikti lielāks.

Izklīde

Valaciklovira saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir ļoti maza (15%). Iekļūšana CSŠ, ko nosaka CSŠ/plazmas AUC attiecība, nav atkarīga no nieru darbības un ir aptuveni 25% acikloviram un metabolītam 8-OH-ACV un aptuveni 2,5% metabolītam CMMG.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas valaciklovirs pārvēršas par acikloviru un *L*-valīnu pirmā loka zarnu un/vai aknu metabolismā. Acikloviru mazā apmērā par metabolītu 9(karboksimetoksi)metilguanīnu (CMMG) pārveido alkohols un aldehīddehidrogenāze, bet aldehīdoksidāze par 8-hidroksiacikloviru (8-OH-ACV). Aptuveni 88% kopējā kombinētā daudzuma plazmā attiecināmi uz acikloviru, 11% uz CMMG un 1% uz 8-OH-ACV. Ne valacikloviru, ne acikloviru nemetabolizē citohroma P450 enzīmi.

Eliminācija

Valaciklovirs galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu aciklovira (vairāk nekā 80% izvadītās devas) un aciklovira metabolīta CMMG veidā (aptuveni 14% izvadītās devas). Metabolīts 8-OH-ACV urīnā nosakāms tikai nelielā daudzumā (< 2% izvadītās devas). Mazāk nekā 1% lietotās valaciklovira devas konstatējams urīnā nepārmainītu zāļu veidā. Pēc vienreizējas vai vairākkārtējas valaciklovira lietošanas pacientiem ar normālu nieru darbību aciklovira plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 h.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Aciklovira eliminācija korelē ar nieru funkciju, un kopējais aciklovira daudzums palielināsies līdz ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vidējais aciklovira eliminācijas pusperiods pēc valaciklovira lietošanas ir aptuveni 14 stundas, salīdzinot ar aptuveni 3 stundām pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt apakšpunktā 4.2).

Aciklovira un tā metabolītu CMMG un 8-OH-ACV daudzums plazmā un cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) tika pārbaudīts līdzsvara stāvoklī pēc vairāku valaciklovira devu lietošanas 6 cilvēkiem ar normālu nieru darbību (vidējais kreatinīna klīrenss 111 ml/min, robežās no 91 līdz 144 ml/min), kuri saņēma pa 2000 mg ik pēc 6 stundām, un 3 cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (vidējais K_Lkr 26 ml/min, robežās no 17 līdz 31 ml/min), kas saņēma pa 1500 mg ik pēc 12 stundām. Plazmā, kā arī CSŠ aciklovira, KMMG un 8-OH-ACV koncentrācija smagu nieru darbības traucējumu gadījumā vidēji bija attiecīgi 2, 4 un 5 – 6 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas dati liecina, ka aknu darbības traucējumi samazina valaciklovira pārveidošanās ātrumu par acikloviru, taču ne pārvēršanās apjomu. Aciklovira eliminācijas pusperiods nemainās.

Grūtnieces

Pētījums par valaciklovira un aciklovira farmakokinētiku grūtniecības beigās liecina, ka grūtniecība neietekmē valaciklovira farmakokinētiku.

Izdalīšanās mātes pienā

Pēc perorālas 500 mg valaciklovira devas lietošanas maksimālā aciklovira koncentrācija (C_{max}) mātes pienā bija 0,5 - 2,3 reizes lielāka nekā atbilstošā aciklovira koncentrācija mātes serumā. Vidējā aciklovira koncentrācija mātes pienā bija 2,24 mikrogrami/ml (9,95 mikromoli/l). Mātei lietojot valacikloviru pa 500 mg divreiz dienā, šāds līmenis pakļautu zīdaiņi aptuveni 0,61 mg/kg ikdienas perorālai aciklovira devai. Aciklovira eliminācijas pusperiods no mātes piena bija tāds pats kā no seruma. Mātes serumā, pienā un zīdaiņa urīnā nemainīts valaciklovirs nav atklāts.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Valaciklovirs neietekmēja žurku tēviņu un mātišu auglību, lietojot iekšķīgi.

Valaciklovirs nebija teratogēns žurkām un trušiem. Valaciklovirs tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts par acikloviru. Subkutāna aciklovira ievadīšana starptautiski atzīta testa ietvaros neizraisīja teratogēnu iedarbību žurkām un trušiem. Papildu pētījumos žurkām augļa patoloģijas un toksiska ietekme uz mātīti tika novērota, subkutāni ievadot devas, kas izraisīja aciklovira līmeni plazmā 100 mikrogrami/ml (>10 reizes lielāks par līmeni, kādu rada viena 2000 mg valaciklovira deva cilvēkam ar normālu nieru darbību).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.4 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Koloidāls silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols

Polisorbāts 80 (tikai 500 un 1000 mg tabletēs)

Zila apdrukas tinte FT203, kas satur briljantzilo (E133) (tikai 250 mg un 1000 mg tabletēs)

Karnaubas vasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.4 Uzglabāšanas laiks

250 mg tabletes, 1000 mg tabletes

Divi gadi

500 mg tabletes

Trīs gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda / alumīnija folijas blisteru iepakojums.

250 mg tabletes

Iepakojumi ar 60 tabletēm

500 mg tabletes

Iepakojumi ar 10, 30, 42, 90 vai 112 tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

1000 mg tabletes
Iepakojumi ar 21 tableti

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 250 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]
Valaciclovirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 250 mg valaciklovira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{Tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 250 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]
Valaciclovirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 500 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]
Valaciclovirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 500 mg valaciklovira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
10 tabletes
30 tabletes
42 tabletes
90 tabletes
112 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{Tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 500 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Valaciclovirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 1000 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]
Valaciclovirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur valaciklovira hidrochlorīdu, kas atbilst 1000 mg valaciklovira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
21 tablete

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt I pielikumu) 1000 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Valaciclovirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt 1pielikumu) 250 mg apvalkotās tabletes
Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt 1pielikumu) 500 mg apvalkotās tabletes
Valtrex un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt 1pielikumu) 1000 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]
Valaciclovirum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Valtrex un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Valtrex lietošanas
3. Kā lietot Valtrex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Valtrex
6. Sīkāka informācija

1. Kas ir Valtrex un kādam nolūkam to lieto

Valtrex pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretvīrusu līdzekļiem. Tas darbojas, iznīcinot par *herpes simplex* (HSV), *varicella zoster* (VZV) un citomegalovīrusu (CMV) sauktus vīrusus vai apturot to augšanu.

Valtrex var lietot:

- jostas rozes ārstēšanai (pieaugušajiem),
- ādas un dzimumorgānu HSV infekcijas ārstēšanai (pieaugušajiem un pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem). To lieto arī, lai novērstu šo infekciju atkārtēšanos,
- aukstumpumpu ārstēšanai (pieaugušajiem un pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem),
- CMV infekcijas profilaksei pēc orgānu pārstādīšanas (pieaugušajiem un pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem),
- acu HSV infekciju ārstēšanai un profilaksei.

2. Pirms Valtrex lietošanas

Nelietojiet Valtrex šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret valaciklovīru vai aciklovīru, vai kādu citu sastāvdaļu (uzskaitītas apakšpunktā 6.).
- Nelietojiet Valtrex, ja tas attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, aprunājieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms Valtrex lietošanas.

Īpaša piesardzība, lietojot Valtrex, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Valtrex lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir vairāk nekā 65 gadi;
- Jums ir vāja imūnsistēma.

Ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms Valtrex lietošanas.

Dzimumorgānu herpes infekcijas nodošanas profilakse

Ja lietojat Valtrex dzimumorgānu herpes infekcijas ārstēšanai vai profilaksei vai ja Jums agrāk bijusi dzimumorgānu herpes infekcija, Jums ir jāveic piesardzības pasākumi, ieskaitot prezervatīva izmantošanu. Tas ir svarīgi, lai nodrošinātu, ka Jūs neinficējat citus. Jums nedrīkst būt dzimumattiecības laikā, kad Jums ir izsitumi vai pūslīši uz dzimumorgāniem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, arī ārstniecības augu preparātus.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē nieres. Pie šādām zālēm pieder aminoglikozīdi, organiskie platīna savienojumi, joda kontrastvielas, metotreksāts, pentamidīns, foscarnets, ciklosporīns, takrolīms, cimetidīns un probenecīds.

Ja lietojat Valtrex jostas rozes ārstēšanai vai pēc orgāna pārstādīšanas, noteikti izstāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām citām lietotajām zālēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Valtrex parasti neiesaka lietot grūtniecības laikā. Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, Jūs domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat to, nelietojiet Valtrex, nekonsultējoties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izvērtēs iespējamo ieguvumu Jums no Valtrex lietošanas grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā, salīdzinot ar iespējamo risku Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Valtrex var izraisīt blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli.

→ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, kamēr neesat pārliecināts, ka Jums nav šādas ietekmes.

3. Kā lietot Valtrex

Vienmēr lietojiet Valtrex tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietojamā deva būs atkarīga no Valtrex lietošanas nolūka. Jūsu ārsts ar Jums to apspriedīs.

Jostas rozes ārstēšana

- Parastā deva ir 1000 mg (pa vienai 1000 mg tabletei vai divām 500 mg tabletēm) trīsreiz dienā.
- Valtrex Jums jālieto septiņas dienas.

Aukstumpumpu ārstēšana

- Parastā deva ir 2000 mg (pa divām 1000 mg tabletēm vai četrām 500 mg tabletēm) divreiz dienā.
- Otrā deva jālieto 12 stundas (ne ātrāk kā 6 stundas) pēc pirmās devas.
- Valtrex Jums jālieto tikai vienu dienu (divas devas).

Ādas HSV infekciju un dzimumorgānu herpes ārstēšana

- Parastā deva ir 500 mg (pa vienai 500 mg tabletei vai divām 250 mg tabletēm) divreiz dienā.
- Pirmās infekcijas laikā Jums jālieto Valtrex piecas dienas vai līdz pat desmit dienām, ja ārsts tā norāda. Atkārtotas infekcijas gadījumā ārstēšanas ilgums parasti ir 3 – 5 dienas.

HSV infekciju atkārtošanās profilakse

- Parastā deva ir viena 500 mg tablete vienreiz dienā.
- Dažiem cilvēkiem, kuriem infekcija bieži atkārtojas, var būt jālieto pa vienai 250 mg tabletei divreiz dienā.
- Jums jālieto Valtrex tik ilgi, līdz ārsts liek to pārtraukt.

CMV (*citomegalovīrusu*) infekcijas profilakse

- Parastā deva ir 2000 mg (pa divām 1000 mg tabletēm vai četrām 500 mg tabletēm) četras reizes dienā.
- Devas jālieto ar aptuveni 6 stundu starplaiku.
- Parasti Jūs sāksiet Valtrex lietošanu iespējami drīz pēc operācijas.
- Valtrex Jums jālieto apmēram 90 dienas pēc operācijas, līdz ārsts liek Jums to pārtraukt.

Jūsu ārsts var pielāgot Valtrex devu, ja:

- Jums ir vairāk nekā 65 gadi,
- Jums ir vāja imūnsistēma,
- Jums ir nieru darbības traucējumi.

➔ Konsultējieties ar savu ārstu pirms Valtrex lietošanas, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Šo zāļu lietošana

- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.
- Lietojiet Valtrex katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Lietojiet Valtrex atbilstoši sava ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Cilvēki, kas vecāki par 65 gadiem, vai cilvēki ar nieru darbības traucējumiem

Ļoti svarīgi, lai Valtrex lietošanas laikā Jūs regulāri visas dienas laikā **dzertu ūdeni**. Tas palīdzēs mazināt blakusparādības, kas var skart nieres vai nervu sistēmu. Jūsu ārsts uzmanīgi kontrolēs, vai Jums neparādās šo traucējumu pazīmes. Nervu sistēmas blakusparādības var būt apjukums vai uzbudinājums, vai neparasta miegainība.

Ja esat lietojis Valtrex vairāk nekā noteikts

Valtrex parasti nav kaitīgs, ja vien neesat lietojis pārāk daudz tablešu vairākas dienas. Ja būsiet lietojis pārāk daudz tablešu, Jums var būt slikta dūša, vemšana vai apjukums, uzbudinājums vai neparasta miegainība. Aprunājieties ar savu ārstu vai farmaceitu, ja esat lietojis pārāk daudz Valtrex. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Valtrex

- Ja esat aizmirsis lietot Valtrex, izdariet to, līdzko atceraties. Taču, ja ir jau gandrīz nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, Valtrex var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas gadījumā iespējamās šādas blakusparādības.

Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība

- Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse). Cilvēkiem, kas lieto Valtrex, tās rodas reti. Strauji attīstās simptomi, piemēram:
- pietvīkums, niezoši izsitumi uz ādas,

- lūpu, sejas, kakla un rīkles pietūkums, kas apgrūtina elpošanu (angioneirotiska tūska),
 - asinsspiediena pazemināšanās, kas izraisa ģīboni.
- ➔ Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet Valtrex lietošanu un nekavējoties dodieties pie ārsta.

Ļoti bieži (rodas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes.

Bieži (rodas līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Slikta dūša,
- reibonis,
- vemšana,
- caureja,
- ādas reakcija pēc saules starojuma ietekmes (*fotosensibilizācija*),
- izsitumi.

Retāk (rodas līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Apjukums,
- neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (*halucinācijas*),
- stipra miegainība,
- trīce,
- uzbudinājuma sajūta.

Šīs nervu sistēmas blakusparādības parasti rodas cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem, gados veciem cilvēkiem vai pacientiem pēc orgānu transplantācijas, kas lieto lielas Valtrex dienas devas – 8 gramus vai vairāk. Viņi parasti jūtas labāk, kad Valtrex lietošana tiek pārtraukta vai samazināta tā deva.

Citas retākas blakusparādības:

- elpas trūkums (*aizdusa*),
- nepatīkama sajūta vēderā,
- izsitumi, dažkārt niezoši, nātrenei līdzīgi izsitumi (*nātrene*),
- sāpes muguras lejasdaļā (nieru sāpes).

Retāk sastopamas blakusparādības, kas var atklāties asins analīzēs:

- balto asinsķermenīšu skaita samazināšanās (*leikopēnija*);
- *trombocītu*, kas ir asinsreci veicinošas šūnas, skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*);
- aknu funkcionālo testu rādītāju palielināšanās.

Reti (rodas līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Nestabilitāte staigājot un koordinācijas traucējumi (*ataksija*),
- lēna, neskaidra runa (*dizartrijs*),
- krampji,
- galvas smadzeņu darbības traucējumi (*encefalopātija*),
- bezsamaņa (*koma*),
- neskaidras vai traucētas domas.

Šīs nervu sistēmas blakusparādības parasti rodas cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem, gados veciem cilvēkiem vai pacientiem pēc orgānu transplantācijas, kas lieto lielas Valtrex dienas devas – 8 gramus vai vairāk. Viņi parasti jūtas labāk, kad Valtrex lietošana tiek pārtraukta vai samazināta tā deva.

Citas retas blakusparādības:

- nieru darbības traucējumi, kad izdalās maz urīna vai tas neizdalās vispār.

5. Kā uzglabāt Valtrex

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Valtrex pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš (*Derīgs līdz*) attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Sīkāka informācija

Ko Valtrex satur

- Aktīvā viela ir valaciklovirs. Katrā tabletē ir 250 mg, 500 mg vai 1000 mg valaciklovira (valaciklovira hidrohlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir šādas:

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Koloidāls silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols

Polisorbāts 80 (tikai 500 un 1000 mg tabletēs)

Zila apdrukas tinte FT203, kas satur briljantzilo (E133) (tikai 250 mg un 1000 mg tabletēs)

Karnaubas vasks

Valtrex tablešu ārējais izskats un iepakojums

Valtrex tabletes ievietotas polivinilhlorīda/alumīnija folijas blisteru iepakojumā.

Valtrex 250 mg tabletes iepakotas kastītēs pa 60 apvalkotajām tabletēm. Tās ir baltas un ar apzīmējumu “GX CE7” vienā pusē.

Valtrex 500 mg tabletes iepakotas kastītēs pa 10, 30, 42, 90 vai 112 apvalkotajām tabletēm. Tās ir baltas un ar apzīmējumu “GX CF1” vienā pusē.

Valtrex 1000 mg tabletes iepakotas kastītēs pa 21 apvalkotajai tabletei. Tās ir baltas un ar apzīmējumu “GX CF2” vienā pusē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

Šīs zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

Austrija, Bulgārija, Kipra, Čehija, Igaunija, Somija, Vācija, Grieķija, Islande, Īrija, Latvija, Lietuva, Malta, Norvēģija, Portugāle, Rumānija, Slovākija, Slovēnija, Spānija, Zviedrija, Lielbritānija: Valtrex

Francija, Beļģija, Dānija, Itālija, Luksemburga, Nīderlande: Zelitrex

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]