

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Oostenrijk	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Oostenrijk	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Oostenrijk	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Oostenrijk	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Oostenrijk	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Oostenrijk	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Oostenrijk	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Oostenrijk	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Oostenrijk	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
België	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, België	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, België	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Bulgarije	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Cyprus	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Tsjechische Republiek	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex 500 mg	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denemarken	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denemarken	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denemarken	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Estland	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Finland	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Finland	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finland	Valavir	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finland	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrijk	Valtrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrijk	Valtrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Frankrijk	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankrijk	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Frankrijk	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Frankrijk	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Duitsland	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Duitsland	Valtrex S	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Duitsland	Valtrex S 250 mg	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Griekenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griekenland	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griekenland	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Griekenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griekenland	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, IJsland	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, IJsland	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ierland	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ierland	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Italië	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italië	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italië	Talavir	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Italië	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italië	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Italië	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italië	Talavir	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Italië	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italië	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Italië	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italië	Talavir	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Letland	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Letland	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Litouwen	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, België	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, België	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nederland	Valtrex 500 mg	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nederland	Valtrex 250 mg	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noorwegen	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noorwegen	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noorwegen	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Slowakije	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slowakije	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Slovenië	GSK do.o., Ljubljana Knezov štrdon 90 1001 Ljubljana Slovenië	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valtrex	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Virval	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valaciclovir Allen	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valherpes	1000 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Virval	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Spanje	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valaciclovir Allen	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanje	Valherpes	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zweden	Valtrex	1 g	Filmomhulde tablet	Oraal
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zweden	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Zweden	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Verenigd Koninkrijk	Valtrex	500 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Verenigd Koninkrijk	Valtrex	250 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN VALTREX EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Valtrex is een orale tablet die valaciclovir (VACV) bevat, de veresterde prodrug van het antiherpesmiddel aciclovir (ACV).

Aciclovir is een krachtige en selectieve remmer van een aantal herpesvirussen, waaronder de humane pathogenen herpessimplexvirus (HSV), varicellazostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV). Aciclovir remt het DNA-polymerase van het herpesvirus. Valaciclovir wordt snel en bijna volledig omgezet in aciclovir en L-valine via het firstpasseffect in darmen en lever. Met valaciclovir wordt een hoge biologische beschikbaarheid van aciclovir bereikt, waardoor een minder frequente toediening mogelijk is.

Valtrex (en aanverwante namen) komt voor op de lijst met producten waarvan de samenvattingen van de productkenmerken in aanmerking komen voor harmonisatie, opgesteld door het CMD(h) overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de toelating van het voornoemde middel (en aanverwante namen), kondigde de Europese Commissie een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken weg te nemen en zodoende deze samenvattingen in de hele EU te harmoniseren. Op 20 november 2008 stelde het CHMP een vragenlijst en drie lijsten met openstaande kwesties op.

GlaxoSmithKline kwam met het Europees Geneesmiddelenbureau overeen om de kwaliteitsgegevens van het CMC (Module 3) tijdens deze verwijzing uit hoofde van artikel 30 te harmoniseren. De afwijkingen hebben voornamelijk betrekking op de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3 en 4.6 van de samenvattingen van de productkenmerken.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Het CHMP besprak de formulering voor de volgende indicaties, rekening houdend met de voorstellen van de houder van de vergunningen voor het in de handel brengen, de actuele nationale samenvattingen van de productkenmerken en wetenschappelijke kennis:

- 1- infecties met het varicellazostervirus (VZV) – herpes zoster,
- 2- infecties met het herpessimplexvirus (HSV), en
- 3- infecties met het cytomegalovirus (CMV).

Indicatie 1 - Infecties met het varicellazostervirus (VZV) – herpes zoster

De volgende indicatie werd overeengekomen:

“Valtrex is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster (gordelroos) en zoster ophthalmicus bij immuuncompetente volwassenen.

Valtrex is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster bij volwassen patiënten met lichte of matige immunosuppressie.”

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om “*Valtrex versnelt verlichting van pijn ... en postherpetische neuralgie*” te schrappen en de informatie werd verplaatst naar rubriek 5.1. Met betrekking tot de preventie van oogcomplicaties, genoemd in de samenvattingen van de productkenmerken van enkele lidstaten, merkte het CHMP op dat dit een secundair voordeel van de behandeling van VZV-infecties is. Daarom komt dit deel van de indicatie aan de orde in een vermelding in rubriek 5.1.

Indicatie 2 - Infecties met het herpessimplexvirus (HSV)

Met betrekking tot herpes simplex waren er verschillen tussen de lidstaten wat betreft de plaats van de infectie en aanbevelingen voor behandeling, suppressie of preventie.

Behandeling van HSV-infecties

Om de veiligheid en werkzaamheid van valaciclovir voor de behandeling van HSV-infecties aan te tonen, heeft de vergunninghouder het middel beoordeeld in een klinisch ontwikkelingsprogramma van zes onderzoeken gericht op genitale herpesinfecties (HSV-2).

Uit deze onderzoeken bleek dat valaciclovir beter was dan placebo en/of even effectief als aciclovir in het verkorten van de duur van de aanval, de virusuitscheiding en de genezingstijd van de laesies.

HSV-suppressie voor reductie van het aantal uitbraken (recidieven van herpes genitalis)

Om werkzaamheid voor de suppressie van recidieven van herpes genitalis aan te tonen, legde de vergunninghouder twee onderzoeken (123-026 en 123-037) over. Valaciclovir was significant werkzamer dan placebo in het vertragen van de tijd tot het eerste recidief van herpes genitalis (Patel, 1997; Reitano, 1998). Een recente meta-analyse (Lebrun-Vignes, 2007) leverde aanvullende gegevens ter ondersteuning van deze indicatie op.

Suppressie van herpes genitalis voor verlaging van het overdrachtsrisico

De vergunninghouder legde het onderzoek HS2AB3009 over om de werkzaamheid van valaciclovir als suppressieve behandeling (500 mg eenmaal daags) aan te tonen.

Het CHMP concludeerde dat de indicatie met betrekking tot profylaxe voor overdracht van herpes genitalis met VACV niet als afzonderlijke indicatie kan worden beschouwd, maar moet worden gezien in samenhang met de initiële en herhaalde behandeling van herpes genitalis. Deze informatie is opgenomen in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken.

Behandeling en suppressie van HSV-gerelateerde ooginfecties

De vergunninghouder legde diverse onderzoeken over naar de werkzaamheid van oraal aciclovir bij HSV-keratitis na penetrerende keratoplastiek (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

De goedgekeurde doseringen waren gebaseerd op vergelijkende schattingen van systemische blootstelling aan aciclovir (Weller, 2000). Uit de resultaten van het onderzoek van Weller bleek dat valaciclovir vergelijkbaar is met aciclovir wat betreft de preventie van herpeskeratitis tijdens langetermijncontrole na de operatie.

Het CHMP was van oordeel dat alleen onderzoeken van beperkte omvang en onbekende kwaliteit zijn gemeld. Bovendien is de veiligheid van de mogelijk hogere intraoculaire concentraties van aciclovir na gebruik van valaciclovir bij geïnfecteerde ogen niet afdoende aan de orde gesteld. Het CHMP concludeerde dat de *behandeling van zoster ophthalmicus* het enige oculaire gebruik is dat moet worden vermeld.

Het CHMP besloot een verwijzing naar oculaire HSV-infectie op te nemen in rubriek 5.1. “*Valtrex verlaagt het risico op oogcomplicaties van zoster ophthalmicus.*”

Herpes labialis (HSV-1)

Ter ondersteuning van deze voorgestelde indicatie legde de vergunninghouder twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken (HS230027 en HS0028) [Spruance, 2003] over naar de werkzaamheid en veiligheid van één doseringsschema van VACV, 2 000 mg tweemaal daags gedurende 1 dag, vergeleken met placebo. Op basis van de resultaten van deze twee onderzoeken adviseert het International Herpes Management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007] een kortdurende, hooggedoseerde therapie voor de behandeling van herpes labialis als alternatief voor andere goedgekeurde behandelingen.

De vergunninghouder diende diverse belangrijke documenten in waarin onderzoek HS230027 en onderzoek HS230028 werden beschreven, alsmede een gegevensanalyse ter ondersteuning van kortdurende, hooggedoseerde therapie bij immuuncompetente adolescenten en volwassenen. Hierbij was ook een klinisch overzicht van de veiligheid en werkzaamheid in de centrale werkzaamheidsproeven. Het CHMP besloot dat valaciclovir 2 000 mg tweemaal daags gedurende één dag een effectieve behandeling voor herpes labialis bij volwassenen en adolescenten is.

Het CHMP was van oordeel dat *herpes labialis* valt onder de indicatie “*Behandeling en suppressie van HSV-infecties van huid en slijmvliezen*” en concludeerde dat geen aparte vermelding in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken nodig was. Wel zal de kortdurende dosering worden opgenomen in rubriek 4.2.

Het CHMP besloot een aantal tamelijk specifieke indicatievermeldingen te schrappen (namelijk herpes labialis, oculaire HSV-infecties, vermindering van overdracht).

Verscheidene indicaties waren niet in alle lidstaten goedgekeurd, met name niet voor *immuungecompromitteerde* patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid van valaciclovir voor de behandeling van HSV-infecties bij immuungecompromitteerde patiënten zijn beoordeeld in onderzoek 123-008. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en de optimale dosering van VACV voor de behandeling van HSV-infecties bij immuungecompromitteerde patiënten te kunnen aantonen.

HSV-suppressie bij met hiv geïnfecteerde patiënten

De onderzoeken 123-007 en HS230018 werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van valaciclovir te beoordelen voor de suppressie van recidiverende anogenitale HSV-infecties bij met hiv geïnfecteerde proefpersonen (Conant, 2002).

Het CHMP keurde de volgende formulering goed voor de behandeling van infecties met het herpes simplexvirus:

“Valtrex is geïndiceerd voor:

- *de behandeling en suppressie van HSV-infecties van de huid en slijmvliezen, waaronder:*
 - *behandeling van een eerste infectie met herpes genitalis bij immuuncompetente volwassenen en adolescenten en bij immuungecompromitteerde volwassenen;*
 - *behandeling van recidieven van herpes genitalis bij immuuncompetente volwassenen en adolescenten en bij immuungecompromitteerde volwassenen;*
 - *suppressie van recidiverende herpes genitalis bij immuuncompetente volwassenen en adolescenten en bij immuungecompromitteerde volwassenen;*
- *de behandeling en suppressie van recidiverende oculaire HSV-infecties.*

Indicatie 3 - Infecties met het cytomegalovirus (CMV)

De profylaxe van cytomegalovirus was in sommige lidstaten niet goedgekeurd.

Het cytomegalovirus is een belangrijke oorzaak van virusgeassocieerde aangeboren afwijkingen, waaronder verstandelijke beperking en doofheid, en kan ernstige en fatale ziekten veroorzaken bij immuungecompromitteerde personen, in het bijzonder ontvangers van beenmergtransplantaat (BMT) of een solideorgaantransplantaat, en patiënten met immunosuppressie, zoals hivpatiënten.

De vergunninghouder heeft twee onderzoeken afgerond ter vaststelling van de veiligheid en werkzaamheid van VACV vergeleken met ACV of placebo voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte na solideorgaantransplantatie.

Het eerste onderzoek was een centrale proef (onderzoek 123-012) onder niertransplantatiepatiënten.

Het tweede onderzoek was een kleinere proef (onderzoek 123-031) onder volwassen ontvangers van een harttransplantaat.

De resultaten van onderzoek 123-012 wezen uit dat profylaxe met oraal VACV bij niertransplantatiepatiënten de incidentie van CMV-ziekte verminderde of het ontstaan ervan vertraagde, zowel bij seropositieve als bij seronegatieve ontvangers. De resultaten van onderzoek 123-031 lieten een significant verschil in het voordeel van VACV zien wat betreft tijd tot ontwikkeling van CMV-antigenemie en vertraging van acute afstoting, en minder opportunistische of andere herpesinfecties.

De vergunninghouder legde twee onderzoeken over ter ondersteuning van het veilige gebruik van VACV (onderzoek 123-016 en onderzoek 123-039). Het veiligheidsprofiel van profylactische intraveneuze behandeling met ganciclovir was vergelijkbaar met dat van orale behandeling met VACV en beide kwamen overeen met dat van de placebogroep. De gemelde ongewenste voorvallen waren al eerder gemeld en er konden geen nieuwe en significante veiligheidssignalen worden geïdentificeerd. De vergunninghouder stelde dat valaciclovir aantoonbaar werkzaam was voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte en een gunstige invloed had op andere uitkomstmaten als transplantaatafstoting en opportunistische infecties.

Het CHMP stelde vast dat deze bevindingen een extra effect van VACV ondersteunen, maar dat dit niet als primaire indicatie voor behandeling kan worden opgenomen. Het kan daarentegen wel worden vermeld in rubriek 5.1.

Het CHMP vroeg de vergunninghouder ook om de verzekering dat de baten-risicoverhouding van valaciclovir kan worden beschouwd als vergelijkbaar met die van valganciclovir, dat momenteel algemeen wordt toegepast in de klinische praktijk.

De vergunninghouder legde vier gerandomiseerde, gecontroleerde klinische proeven over om de veiligheid en werkzaamheid van valaciclovir voor de profylaxe van CMV-ziekte bij transplantaatontvangers aan te tonen: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003. Het Lowance-onderzoek toonde aan dat profylactische behandeling met valaciclovir een veilige en effectieve manier is om CMV-ziekte na een niertransplantatie te voorkomen.

De resultaten van het Egan-onderzoek wezen uit dat hooggedoseerd valaciclovir het optreden van CMV-antigenemie significant vertraagde en positieve effecten had op de tijd tot CMV-infecties, -symptomen en -ziekte vergeleken met laaggedoseerd oraal aciclovir.

Het Ljungman-onderzoek toonde aan dat valaciclovir significant effectiever was dan oraal aciclovir wat betreft het verminderen van de incidentie van CMV-infectie ($p < 0,0001$) en dat de veiligheid van oraal valaciclovir vergelijkbaar was met die van hooggedoseerd oraal aciclovir.

De auteurs van het Winston-onderzoek concludeerden dat oraal valaciclovir een effectief alternatief voor intraveneus ganciclovir kan zijn voor de profylaxe van CMV-ziekte na een beenmergtransplantatie.

Na bestudering van de resultaten van de bovengenoemde proeven keurde het CHMP het gebruik van valaciclovir voor de profylaxe van CMV-infectie goed. Het gebruik van valaciclovir voor profylaxe bij transplantatie dient echter te worden beperkt tot solideorgaantransplantatie.

Het CHMP keurt de volgende formulering goed:

“Valtrex is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte na solideorgaantransplantatie bij volwassenen en adolescenten.”

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

In rubriek 4.2 bestonden verschillen tussen de lidstaten. In specifieke situaties werd in sommige lidstaten een hogere dosis aanbevolen dan in andere lidstaten.

Herpes labialis

In sommige lidstaten verkreeg de vergunninghouder goedkeuring voor het gebruik van valaciclovir in een hogere dosis en kortere kuur (2 g tweemaal daags gedurende één dag) voor de behandeling van herpes labialis (aanbeveling voor de klinische praktijk van het International Herpes Management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007]).

Het CHMP was van oordeel dat herpes labialis geen specifieke behandelingsindicatie diende te zijn, maar dat de dosering voor herpes labialis in deze rubriek kon worden vermeld. Uit de ingediende onderzoeksrapporten bleek dat een behandeling van twee dagen geen extra klinisch voordeel opleverde ten opzichte van een behandeling van één dag (Spruance, 2003). Dat neemt niet weg dat de eendagsbehandeling met valaciclovir patiënten een handig toedieningsalternatief biedt in vergelijking met beschikbare topische therapieën en langduriger behandelingen met aciclovir en valaciclovir.

Het CHMP keurde de volgende formulering goed: *“Een effectieve behandeling voor herpes labialis (koortslip) bij volwassenen en adolescenten is valaciclovir 2 000 mg tweemaal daags gedurende één dag. De tweede dosis moet ongeveer 12 uur (niet eerder dan 6 uur) na de eerste dosis worden ingenomen.”*

Nierfunctiestoornis

Sommige lidstaten hebben de dosisaanbevelingen voor patiënten met een *nierfunctiestoornis* bij de behandeling van herpes zoster herzien op grond van veiligheidssignalen.

Het CHMP stelde voor om doses in geval van een gestoorde nierfunctie te verlagen, maar de vergunninghouder was van mening dat de vermelde voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het gebruik bij ouderen en patiënten met een nierfunctiestoornis, het zorgen voor voldoende

vochttoediening en het in acht nemen van de aanbevolen doseringsverlagingen voor patiënten met een nierfunctiestoornis afdoende en passend waren.

Ook stelde de vergunninghouder dat de centrale onderzoeken naar valaciclovir voor de behandeling van HSV- en VZV-infecties en voor suppressie van HSV-recidieven toelatingscriteria hadden die de meeste proefpersonen met een significante nierfunctiestoornis uitsloten. De criteria varieerden per onderzoek, maar proefpersonen met een serumcreatinine hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden ($\text{Scr} > \text{ULN}$), $\text{Scr} > 133 \mu\text{mol/l}$, of een creatinineklaring van minder dan 35 ml/min werden uitgesloten. De gegevens waren daarom niet toereikend voor subgroepanalyses van werkzaamheid en veiligheid.

De vergunninghouder beschikte niet over gegevens dat de PK/PD-relatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis dusdanig anders is dan bij patiënten met een normale nierfunctie dat ze voor een vergelijkbaar behandelingseffect een hogere blootstelling aan aciclovir nodig zouden hebben.

Daarom kon de effectiviteit van verschillende doses valaciclovir bij patiënten met een vergelijkbare gradatie van de nierfunctie niet worden vergeleken.

Het CHMP concludeerde dat er geen gegevens zijn die erop wijzen dat patiënten met een nierfunctiestoornis een hogere blootstelling nodig hebben om een behandelingseffect te bereiken. Het CHMP adviseerde in dit geval een grenswaarde van 10 ml/min (resultierend in een geschatte blootstelling van 39-63 bij $<10 \text{ ml/min}$ en 43-77 bij $\text{CLcr } 10\text{-}30 \text{ ml/min}$).

Het CHMP besloot tot een verlaagde dosering bij nierfunctiestoornis.

Het CHMP verzocht de vergunninghouder om de voorgestelde dosisaanpassing voor nierfunctiestoornis bij de eendagsbehandeling van *herpes labialis* te bespreken. De dosis werd bij $\text{CLcr } 30\text{-}49 \text{ ml/min}$ al met 50 % verlaagd, terwijl de dosis voor varicellazosterinfecties, waarbij de normale dosis ongeveer in hetzelfde bereik ligt als de dosis voorgesteld voor *herpes labialis*, bij $\text{CLcr } 30\text{-}49 \text{ ml/min}$ met 33 % werd verlaagd.

De vergunninghouder verstrekke de grondredenen voor de doseringsaanpassing bij de behandeling van herpes labialis bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis. Er werden twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken beschreven ter ondersteuning van het gebruik van valaciclovir bij de behandeling van koortslip (herpes labialis). De schattingen van de creatinineklaring waren vergelijkbaar tussen behandelingen en tussen de twee onderzoeken.

De keuze van de dosering voor de behandeling van koortslip was gebaseerd op de toediening van hooggedoseerd valaciclovir tijdens prodroom. De bedoeling hiervan was om plasmaconcentraties te laten stijgen tot boven de *in vitro* IC₉₉, op grond van de hypothese dat met een hoge systemische blootstelling gedurende de tijd dat virale replicatie tijdelijk de overhand heeft over de immuunrespons van de gastheer, een optimaal antiviraal effect zou worden bereikt. Dienovereenkomstig werden de doseringsschema's van valaciclovir voor patiënten met een nierfunctiestoornis primair zodanig afgeleid dat de *piekconcentraties van aciclovir* (C_{max}) in de buurt zouden komen van die bij toediening van 2 000 mg tweemaal daags gedurende één dag bij proefpersonen met een CLcr van 50 tot 120 ml/min. Schattingen voor de totale oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) voor aciclovir werden ook in aanmerking genomen.

Schattingen van het verband tussen de farmacokinetiek van aciclovir en de nierfunctie werden verkregen van proefpersonen in onderzoek P66-01, P66-02, P66-09 en P66-10 die valaciclovir kregen toegediend in doses van 1 000 mg.

Naarmate de dosis toeneemt, neemt de biologische beschikbaarheid van aciclovir uit valaciclovir enigszins af. Behalve met de afwijkende farmacokinetiek van aciclovir bij een nierfunctiestoornis moet dus ook met deze factor rekening worden gehouden bij het ontwikkelen van doseringsaanpassingen op basis van C_{max} en/of AUC.

Op basis van de resultaten van onderzoek P66-09 werden schattingen van de relatieve biologische beschikbaarheid van aciclovir uit verschillende dosisiniveaus van valaciclovir verondersteld onafhankelijk te zijn van de nierfunctie.

Voor de voorgestelde doseringsschema's van valaciclovir zijn de voorspelde totale AUC's van aciclovir voor proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis groter dan die verwacht bij proefpersonen met een minder ernstige nierfunctiestoornis. De primaire veiligheidsproblemen met aciclovir hebben echter voornamelijk betrekking op de omkeerbare acute effecten op de nierfunctie vanwege de kans op kristallisatie in nierkanaaltjes. Hoewel dit zelden voorkomt, wordt aangenomen

dat dit niet zozeer verband houdt met de AUC als wel met hoge piekconcentraties. Bovendien waren de modelresultaten die voor voorspellingen van C_{max} en AUC waren gekozen, conservatief, omdat ze voor proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis hogere schattingen gaven. Gezien het feit dat de verwachte piekconcentraties in deze groep dicht bij de ondergrens van het bereik voor proefpersonen met CL_{cr} ≥ 50 ml/min lijken te liggen en dat slechts één dosis zou worden toegediend, is de geschiktheid van de voorgestelde behandelingen voldoende gewaarborgd. De farmacokinetische variabiliteit (% CV) van C_{max} en AUC zijn naar verwachting vergelijkbaar bij verschillende doses en gradaties van nierfunctiestoornis.

Het CHMP merkte op dat de voorgestelde dosisverlagingen voor nierfunctiestoornis bij behandeling van herpes labialis enigszins afwijken van die voor andere indicaties, omdat de dosis bij CL_{cr} 30-49 ml/min al wordt gehalveerd, ondanks de relatief lage dosis. Bij andere indicaties waar de normale dosis al vrij laag is, vinden dosisverlagingen bij nierfunctiestoornis pas plaats wanneer de CL_{cr} lager is dan 30 ml/min, omdat bij deze blootstellingsniveaus de verwachte toename van blootstelling bij een CL_{cr} van 30-49 ml/min niet als een groot veiligheidsrisico wordt gezien. Het CHMP vroeg naar de achterliggende redenen voor de voorgestelde doses bij herpes labialis uit bezorgdheid voor de mogelijkheid van een te lage blootstelling als de dosis al bij een CL_{cr} van 49 ml/min zou worden verlaagd. De voorgelegde modelgegevens wezen er echter op dat de C_{max} (verondersteld belangrijk te zijn voor de kortdurende behandeling van herpes labialis) en de AUC nog steeds voldoende zullen zijn in de groep met een CL_{cr} van 30-49 ml/min. Men moet niet vergeten dat het model is gebaseerd op enkele niet bijzonder sterke relaties, zoals C_{max} als functie van de creatinineklaring. Dat neemt niet weg dat een conservatieve benadering, gezien de relatief goedaardige indicatie, wellicht passend is om het eventuele veiligheidsrisico te verkleinen.

Immuungecompromitteerden

De vergunninghouder stelde dat voor eenzelfde indicatie voor immuungecompromitteerde proefpersonen doorgaans hogere doses valaciclovir worden aanbevolen dan voor immunocompetente proefpersonen.

Op verzoek van het CHMP heeft de vergunninghouder het gebruik van valaciclovir voor de behandeling van zoster bij immuungecompromitteerde patiënten en de richtlijnen voor behandeling opnieuw bekeken. In de Franse richtlijnen wordt valaciclovir aanbevolen in een dosering van 1 000 mg driemaal daags met zorgvuldige follow-up [Yeni, 2008]. De IDSA (Infectious Disease Society of America) beveelt valaciclovir aan in een dosering van 1 000 mg driemaal daags [Dworkin, 2007] en de European Conference on Infections in Leukemia beveelt dezelfde dosering van valaciclovir aan gedurende ten minste 7 dagen [Styczynski, 2009].

Het Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) is er voorstander van om bij alle herpeszosterpatiënten met immuunsuppressie binnen 1 week na het ontstaan van de huiduitslag of in elk geval voor volledige korstvorming op de laesies een antivirale behandeling in te stellen. Oraal valaciclovir 1 000 mg driemaal daags gedurende 7-10 dagen is een aanbevolen behandeloptie voor acute, lokale, tot een dermatoom beperkte herpes zoster bij met hiv geïnfecteerde patiënten. Als de huidlaesies uitgebreid zijn of als betrokkenheid van de ingewanden wordt vermoed, dient intraveneus aciclovir te worden gestart en voortgezet totdat duidelijk sprake is van klinische verbetering [Balfour, 1983]. Een overstap van intraveneus aciclovir op orale antivirale behandeling (om een behandelingskuur van 10-14 dagen vol te maken) is aanvaardbaar wanneer de vorming van nieuwe huidlaesies is gestopt en de klachten en symptomen van viscerale VZV-infectie afnemen [CDC, 2009]. Het CHMP keurde de formulering goed en vond de dosering van 1 000 mg driemaal daags aanvaardbaar.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

Sommige lidstaten hebben een extra contra-indicatie voor zwangerschap en borstvoeding. Sommige lidstaten hebben een extra contra-indicatie voor virussen die resistent zijn tegen aciclovir.

De vergunninghouder handhaafde een passende waarschuwing in rubriek 4.6, Zwangerschap en borstvoeding, van de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken van de EU. De vergunninghouder meende dat het gebruik van valaciclovir tijdens de zwangerschap niet gecontra-indiceerd hoefde te zijn.

Het CHMP keurde het voorstel van de vergunninghouder goed omdat het van oordeel was dat het voorstel in overeenstemming is met de actuele richtlijnen en een nauwkeurige weergave is van de beschikbare gegevens.

Het CHMP keurde het voorstel van de vergunninghouder goed om de toevoeging van virusresistentie niet in rubriek 4.3 op te nemen. Virusresistentie is iets anders dan een situatie waarin het geneesmiddel om veiligheidsredenen niet mag worden toegediend, en er dient onderscheid te worden gemaakt tussen veiligheidsrisico's en verminderde werkzaamheid.

Het CHMP keurde ook contra-indicaties goed met betrekking tot overgevoeligheid voor ACV, VACV of formuleringen van VACV.

Rubriek 4.6 Zwangerschap

Het niveau van de informatie vertoont verschillen tussen de lidstaten. De aard van de gegevens is vergelijkbaar, maar de mate van feitelijke gedetailleerdheid verschilt aanzienlijk. Ook de aanbevelingen voor gebruik vertonen verschillen.

De afweging van de voordelen en risico's van het gebruik van valaciclovir bij specifieke indicaties en specifieke, individuele zwangere of zogende vrouwen behoort tot de taak van de behandelend arts. Het CHMP keurde het voorstel van de vergunninghouder goed om in deze rubriek te vermelden dat valaciclovir tijdens de zwangerschap alleen mag worden gebruikt als de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's.

Zoals gevraagd voerde de vergunninghouder een beoordeling uit van de informatie die sinds de sluiting van het zwangerschapsregister beschikbaar is gekomen. Daarnaast beoordeelde de vergunninghouder rapporten over zwangerschap en de afloop van zwangerschappen die in de wereldwijde database met klinische veiligheidsgegevens van de vergunninghouder beschikbaar zijn. De mate van blootstelling is in deze populatie moeilijk te kwantificeren. Analyse van de gepubliceerde literatuur bracht geen nieuwe significante veiligheidsproblemen bij de baby's of de moeders aan het licht. Een aanzienlijk deel van de aangeboren afwijkingen die in de artikelen worden beschreven, komt overeen met de bekende foetale bijwerkingen van een intra-uteriene infectie met CMV.

Het CHMP vond het nieuwe voorstel acceptabel. Er werden echter enkele kleine wijzigingen in de tekst aanbevolen. Zo werd de omvang van de ervaring met valaciclovir en aciclovir gekwantificeerd (als beperkt respectievelijk matig bestempeld). Ook werden de historisch overeenkomende aantallen uit het definitieve onderzoeksrapport van het zwangerschapsregister toegevoegd om de beschikbare gegevens toe te lichten.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Het CHMP vroeg de vergunninghouder om alle voorgestelde frequenties te onderbouwen en naast voldoende ondersteunende gegevens een herziene rubriek 4.8 in overeenstemming met de richtlijn voor samenvattingen van de productkenmerken in te dienen.

De vergunninghouder werd verzocht bijwerkingen te beoordelen ongeacht de statistische significantie ervan.

De vergunninghouder herzag rubriek 4.8 dienovereenkomstig. De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen werd, zoals gevraagd, aangeduid als 'niet bekend'. Aan bijwerkingen die in klinische proeven aan het licht waren gekomen, werd een frequentie categorie toegewezen op basis van de totale frequentie in klinische proeven.

Op verzoek nam de vergunninghouder in rubriek 4.8 een inleidende verklaring op om de steekproefomvang/blootstelling in klinische proeven toe te lichten. De steekproefomvang van de database van klinische proeven is gebaseerd op samengevoegde gegevens van centrale onderzoeken met valaciclovir voor vier verschillende indicaties. Deze onderzoeken werden geselecteerd als meest representatief voor het veiligheidsprofiel voor de algemene bevolking bij blootstelling aan valaciclovir en hebben betrekking op ongeveer 5 855 proefpersonen. De 5 855 proefpersonen zijn als volgt samengesteld: behandeling van herpes zoster (n=967), behandeling van herpes genitalis (n=1 160 met hoge dosis en n=1 203 met lage dosis), suppressie van herpes genitalis (n=1 009 met hoge dosis en n=269 met lage dosis), behandeling van koortslip (n=609 met hoge dosis en n=638 met lage dosis).

Zoals gevraagd berekende de vergunninghouder de frequentie categorieën voor bijwerkingen die bekend werden uit postmarketinggegevens opnieuw om te voldoen aan de herziene richtlijnen voor samenvattingen van de productkenmerken.

De vergunninghouder lichtte toe dat de database van klinische proeven, bestaande uit de samengevoegde gegevens van klinische proeven voor vier indicaties, zoals hierboven beschreven, was gebruikt voor de herberekening van de frequenties van bijwerkingen die na het in de handel brengen waren gemeld. De selectie van de onderzoeken die in deze database waren opgenomen, is representatief voor het veiligheidsprofiel voor de algemene bevolking bij blootstelling aan valaciclovir.

De vergunninghouder legde de opnieuw berekende frequenties van deze bijwerkingen over afkomstig uit postmarketingervaringen en de ondersteunende analyses in een tabel met documentantwoorden. In gevallen waarin er tussen de onderzoeken verschillen in incidentie bestonden, werd de meest conservatieve benadering toegepast, d.w.z. de frequentie categorie werd vastgesteld op basis van de hoogste incidentie.

Het CHMP verzocht de vergunninghouder een schatting te maken van de frequentie van resistentie bij immuuncompetente en immuungecompromitteerde proefpersonen in klinische proeven om deze in verhouding tot postmarketinggegevens te plaatsen.

De prevalentie van tegen aciclovir resistent HSV is al bijna dertig jaar laag en stabiel, ondanks het toegenomen klinische gebruik van antivirale middelen tegen herpesvirussen. Een unieke combinatie van virus-, gastheer- en geneesmiddelgerelateerde factoren verklaart waarom in de algemene bevolking geen resistentie is ontstaan en ook waarom het niet waarschijnlijk is dat het gebruik van valaciclovir de prevalentie van tegen aciclovir resistent HSV zal verhogen.

Er is vastgesteld dat de resistentie van HSV tegen aciclovir, de werkzame metabooliet van valaciclovir, zoals bepaald met de plaquereductietest, bij immuuncompetente proefpersonen minder dan 1 % en bij immuungecompromitteerde proefpersonen ongeveer 5-6 % bedraagt. Deze gegevens wekken het vertrouwen dat de kans op het ontstaan van resistentie niet nadelig is voor het vastgestelde baten-risicoprofiel van valaciclovir.

De incidentie van resistentie tegen aciclovir is stabiel, in de bijna dertig jaar dat aciclovir beschikbaar is niet veranderd en bij behandelde patiënten niet anders dan bij niet-behandelde patiënten.

Het CHMP concludeerde dat de vergunninghouder een uitgebreid verslag van de frequentie van resistentie bij immuuncompetente en immuungecompromitteerde personen in klinische proeven heeft verstrekt.

De conclusie luidt samengevat dat de prevalentie van tegen aciclovir resistent HSV in de afgelopen dertig jaar niet significant is veranderd. De HSV-resistentie bij immuuncompetente proefpersonen is laag (minder dan 1 %) en bedraagt bij proefpersonen met immuunsuppressie ~5-6 %, wat eveneens als laag wordt beschouwd. Deze waarnemingen steunen de veiligheid van behandeling van HSV in beide groepen, al dient de mogelijkheid van een toename van de resistentie voortdurend te worden geobserveerd.

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Het CHMP besloot in deze rubriek een verwijzing toe te voegen naar het gebruik van valaciclovir als suppressieve behandeling en in combinatie met veiliger seks om het risico op overdracht van herpes genitalis bij immuuncompetente volwassenen te verlagen.

Het welslagen van chemotherapie of een transplantatie wordt vaak in gevaar gebracht door infectie tijdens de periode van immuunsuppressie na de behandeling of operatie. Reactivering van latente virussen komt bijzonder vaak voor (Bustamante, 1991; Hougland, 2001).

Het CHMP merkte op dat de onderzoeken die de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van valaciclovir ondersteunden, alleen onder hivpatiënten waren uitgevoerd, en voornamelijk bij patiënten zonder ernstig tekort aan CD4-cellen. Dat neemt niet weg dat valaciclovir werkzaam bleek bij de behandeling van herpes labialis (koortslip), mucositis als gevolg van chemotherapie of radiotherapie, HSV-reactivering door ablatieve gezichtsbehandeling, en herpes gladiatorum.

Andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

Het CHMP verzocht de vergunninghouder alle overige rubrieken van de nationaal goedgekeurde Europese samenvattingen van de productkenmerken te evalueren en in geval van verschillen passende wijzigingen van de tekst voor te stellen.

De vergunninghouder deed een voorstel voor de harmonisatie van samenvattingen van de productkenmerken van valaciclovir, rekening houdend met alle farmaceutische verschijningsvormen en alle doseringen die momenteel in ten minste één lidstaat van de EU zijn goedgekeurd. Er werd specifieke documentatie ingediend waarin bijgewerkte gegevens waren verwerkt.

Het CHMP vond de door de vergunninghouder voorgelegde antwoorden en motivering voldoende. Op verzoek van de vergunninghouder is de kwaliteitsmodule eveneens geharmoniseerd.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat:

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters te harmoniseren;

- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;

adviseert het CHMP wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn uiteengezet in bijlage III voor Valtrex en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Valtrex 250 mg: iedere tablet bevat 250 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride).
Valtrex 500 mg: iedere tablet bevat 500 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride).
Valtrex 1.000 mg: iedere tablet bevat 1.000 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Valtrex 250 mg: biconvexe, langwerpige, witte tablet met witte tot gebroken witte kern en opdruk "GX CE7" in blauwe inkt aan een zijde.
Valtrex 500 mg: biconvexe, langwerpige, witte tablet met witte tot gebroken witte kern en de gravering "GX CF1" aan een zijde.
Valtrex 1000 mg: biconvexe, langwerpige, witte tablet met witte tot gebroken witte kern en met een gedeeltelijke breukstreep aan beide zijden en "GX CF2" in blauwe inkt aan een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Varicella zoster virus (VZV-) infecties – herpes zoster

Valtrex is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster (gordelroos) en oftalmische zoster bij immunocompetente volwassenen (zie rubriek 4.4).

Valtrex is geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster bij volwassen patiënten met een lichte tot matige immunosuppressie (zie rubriek 4.4).

Herpes simplex virus (HSV-)infecties

Valtrex is geïndiceerd voor

- de behandeling en onderdrukking van HSV-infecties van de huid en slijmvliezen, inclusief
 - behandeling van een eerste episode van herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
 - behandeling van recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
 - onderdrukking van recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen en adolescenten en bij immunogecompromitteerde volwassenen
- de behandeling en onderdrukking van recidiverende oculaire HSV-infecties (zie rubriek 4.4)

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij HSV-geïnfecteerde patiënten die vanwege andere oorzaken dan een HIV-infectie immunogecompromitteerd waren (zie rubriek 5.1).

Cytomegalovirus (CMV) infecties

Valtrex is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte als gevolg van solide-orgaantransplantaties bij volwassenen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Varicella zoster virus (VZV) infecties – herpes zoster en oftalmische zoster

Patiënten moet worden geadviseerd om zo snel mogelijk na het diagnosticeren van herpes zoster met de behandeling te beginnen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over behandeling die meer dan 72 uur na het optreden van de eerste uitslag van zoster is ingezet.

Immunocompetente volwassenen

De dosering bij immunocompetente patiënten is driemaal daags 1.000 mg Valtrex gedurende 7 dagen (totale dagelijkse dosis 3.000 mg). Deze dosering moet worden verlaagd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”).

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering bij immunogecompromitteerde volwassenen is driemaal daags 1.000 mg Valtrex gedurende ten minste 7 dagen (totale dagelijkse dosis 3.000 mg) en gedurende 2 dagen na het ontstaan van korsten op de laesies. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”).

Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt een antivirale behandeling voorgesteld bij patiënten binnen een week na de vorming van de blaasjes of op elk tijdstip vóór de volledige korstvorming van de laesies.

Behandeling van herpes simplex virus (HSV-) infecties bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering is tweemaal daags 500 mg Valtrex (dagelijkse dosis 1.000 mg). Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”).

Voor recidiverende episodes moet drie tot vijf dagen worden behandeld. Voor initiële episodes, die ernstiger van aard kunnen zijn, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te verlengen naar 10 dagen. De behandeling moet zo snel mogelijk worden begonnen. Voor recidiverende episodes van herpes simplex is dit bij voorkeur gedurende het prodromale stadium of onmiddellijk na het verschijnen van de eerste klachten of symptomen van een infectie. Valtrex kan het ontstaan van laesies voorkomen wanneer het wordt gebruikt bij de eerste klachten en symptomen van een recidiverende HSV-infectie.

Herpes labialis

Voor herpes labialis (koortslip) is bij volwassenen en adolescenten tweemaal daags 2000 milligram valaciclovir een effectieve behandeling. De tweede dosis moet circa 12 uur (maar minstens 6 uur) na de eerste dosis worden ingenomen. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”).

Wanneer dit doseringsschema wordt gebruikt mag de behandeling nooit langer dan 1 dag duren, omdat aangetoond is dat langere behandeling geen extra klinisch effect heeft. De behandeling moet worden begonnen bij de eerste tekenen van een koortslip (zoals bij prikkelend, jeukend, branderig gevoel).

Immunogecompromitteerde volwassenen

Voor behandeling van HSV bij immunogecompromitteerde volwassenen is de dosering tweemaal daags 1.000 milligram gedurende ten minste 5 dagen, na beoordeling van ernst van de klinische conditie en immunologische status van de patiënt. Bij initiële episodes, die ernstiger kunnen zijn, is het mogelijk dat de behandeling tot 10 dagen uitgebreid moet worden. Het toedienen van de dosering moet zo spoedig mogelijk beginnen. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”). Voor een maximaal klinisch effect

moet de behandeling binnen 48 uur worden gestart. Het wordt aangeraden de ontwikkeling van de laesies nauwkeurig te controleren.

Onderdrukken van recidieven van herpes simplex virus (HSV) infecties bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Immunocompetente volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering is eenmaal daags 500 mg Valtrex. Sommige patiënten met zeer frequente recidieven (≥ 10 per jaar zonder behandeling) kunnen een extra voordeel behalen als zij de dagelijkse dosering van 500 mg innemen als afzonderlijke doses (tweemaal daags 250 mg). Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden therapie worden herbeoordeeld.

Immunogecompromitteerde volwassenen

De dosering is tweemaal daags 500 mg Valtrex. Deze dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”). De behandeling moet na 6 tot 12 maanden therapie worden herbeoordeeld.

Profylaxe van cytomegalovirus (CMV-) infectie en -ziekte bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

De dosering van Valtrex is viermaal daags 2.000 mg, te beginnen zo snel mogelijk na de transplantatie. De dosering moet worden verminderd op geleide van de creatinineklaring (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”).

De behandelingsduur is meestal 90 dagen, maar het kan noodzakelijk zijn deze te verlengen bij hoogrisicopatiënten.

Bijzondere populaties

Kinderen

Bij kinderen jonger dan 12 jaar is de werkzaamheid van Valtrex niet geëvalueerd.

Ouderen

De mogelijkheid dat bij ouderen de nierfunctie is verminderd moet worden overwogen en zo nodig moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie hieronder bij “*Verminderde nierfunctie*”). Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname/toediening.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer Valtrex wordt voorgeschreven bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname/toediening.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie moet de dosering worden verlaagd zoals hieronder aangegeven in tabel 1.

Bij intermitterende hemodialysepatiënten moet Valtrex worden toegediend na afloop van de hemodialyse. De creatinineklaring moet frequent worden gecontroleerd, zeker gedurende de perioden dat de nierfunctie snel verandert, zoals bijvoorbeeld onmiddellijk na niertransplantatie of -implantatie. De Valtrex dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Verminderde leverfunctie

Onderzoek met een dosering van 1.000 mg valaciclovir bij volwassen patiënten heeft aangetoond dat doseringsaanpassingen niet nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige cirrose (levermetabolismefunctie is behouden). Farmacokinetische gegevens bij volwassen patiënten met gevorderde cirrose (levermetabolismefunctie is verminderd en er is bewijs van portale systemische shunt) wijzen niet op de noodzaak voor doseringsaanpassing, maar de klinische ervaring is beperkt. Raadpleeg rubriek 4.4 voor hogere doseringen (4.000 mg of meer per dag).

Tabel 1: DOSERINGSAANPASSING BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE

<u>Therapeutische indicatie</u>	<u>Creatinineklaring (ml/min)</u>	<u>Dosering valaciclovir^a</u>
<u>Varicella-Zoster Virus-(VZV-)infecties</u>		
<i>Behandeling van herpes zoster (gordelroos) bij immunocompetente en immunogecompromitteerde volwassenen</i>	≥ 50 30 t/m 49 10 t/m 29 10	1.000 mg driemaal daags 1.000 mg tweemaal daags 1.000 mg eenmaal daags 500 mg eenmaal daags
<u>Herpes Simplex Virus-(HSV-)infecties</u>		
<i>Behandeling van HSV-infecties</i>		
- immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥30 <30	500 mg tweemaal daags 500 mg eenmaal daags
- immunogecompromitteerde volwassenen	≥30 <30	1.000 mg tweemaal daags 1.000 mg eenmaal daags
<i>Behandeling van herpes labialis (koortslip) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten (alternatief 1-daags schema)</i>	≥50 30 t/m 49 10 t/m 29 <10	2.000 mg tweemaal op 1 dag 1.000 mg tweemaal op 1 dag 500 mg tweemaal op 1 dag 500 mg eenmalig
<i>Onderdrukken van HSV-infecties</i>		
- immunocompetente volwassenen en adolescenten	≥30 <30	500 mg eenmaal daags ^b 250 mg eenmaal daags
- immunogecompromitteerde volwassenen	≥30 <30	500 mg tweemaal daags 500 mg eenmaal daags
<u>Cytomegalovirus-(CMV-)infecties</u>		
<i>CMV-profylaxe bij volwassen en adolescente ontvangers na een solide- orgaantransplantatie</i>	≥75 50 tot <75 25 tot <50 10 tot <25 <10 of op dialyse	2.000 mg viermaal daags 1.500 mg viermaal daags 1.500 mg driemaal daags 1.500 mg tweemaal daags 1500 mg eenmaal daags

^a Voor patiënten op intermitterende hemodialyse moet de dosering worden toegediend na de dialyse op dialysedagen.

^b Voor HSV-onderdrukking bij immunocompetente patiënten met een geschiedenis van ≥10 recidieven/jaar kunnen mogelijk betere reacties worden bereikt op een dosering van tweemaal daags 250 mg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor valaciclovir of aciclovir of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtbalans

Er moet worden gezorgd voor voldoende vochtinname door patiënten die een risico lopen op uitdroging, in het bijzonder ouderen.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie en bij ouderen

Aciclovir wordt geëlimineerd door renale klaring, daarom moet de dosering valaciclovir worden verlaagd bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2). Bij ouderen is de kans op een verminderde nierfunctie groot en daarom moet bij deze groep patiënten worden overwogen of de dosering moet worden verlaagd. Zowel ouderen als patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van neurologische bijwerkingen en moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. Bij de gerapporteerde gevallen waren deze reacties doorgaans reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Gebruik van hogere doseringen valaciclovir bij verminderde leverfunctie en bij levertransplantatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van hogere doseringen valaciclovir (4.000 mg of meer per dag) bij patiënten met een leveraandoening. Er is geen specifiek onderzoek met valaciclovir verricht bij levertransplantatie, vandaar dat men voorzichtig moet zijn met toediening aan deze patiënten van dagelijkse doseringen hoger dan 4.000 mg.

Gebruik bij de behandeling van zoster

De klinische respons moet nauwkeurig gecontroleerd worden, in het bijzonder bij immunogecompromitteerde patiënten. Er moet overwogen worden om intraveneuze antivirale therapie te geven wanneer de respons op orale therapie als onvoldoende wordt beschouwd.

Patiënten met een gecompliceerde herpes zoster, dat wil zeggen patiënten bij wie de ingewanden erbij betrokken zijn en patiënten met een gedissemineerde zoster, met motorische neuropathieën, met encefalitis en met cerebrovasculaire complicaties moeten met intraveneuze antivirale therapie behandeld worden.

Bovendien moeten immunogecompromitteerde patiënten met oftalmische zoster of patiënten met een groot risico op een gedissemineerde aandoening en patiënten bij wie de ingewanden erbij betrokken zijn, met intraveneuze antivirale therapie behandeld worden.

Overdracht van herpes genitalis

Patiënten moet worden aangeraden om geslachtsgemeenschap te vermijden wanneer er symptomen aanwezig zijn, zelfs als er met een antivirale behandeling begonnen is. Gedurende de suppressieve behandeling met antivirale middelen wordt de frequentie van virale verspreiding significant gereduceerd. Het risico van transmissie is echter nog steeds aanwezig. Daarom wordt het aanbevolen dat, in aanvulling op de therapie met valaciclovir, patiënten veiliger seks bedrijven.

Gebruik bij oculaire HSV-infecties

De klinische reactie bij deze patiënten moet nauwkeurig gecontroleerd worden. Overwogen moet worden of er intraveneuze antivirale behandeling noodzakelijk is wanneer het onwaarschijnlijk is dat de reactie op orale therapie voldoende zal zijn.

Gebruik bij CMV-infecties

Gegevens over de werkzaamheid van valaciclovir bij transplantatiepatiënten (ongeveer 200) met een groot risico op een CMV-aandoening (bijvoorbeeld donor CMV-positief/ontvanger CMV-negatief of gebruik van antithymocytglobuline-inductietherapie) duiden erop dat valaciclovir bij deze patiënten alleen gebruikt mag worden wanneer veiligheidsoverwegingen het gebruik van valganciclovir of ganciclovir uitsluiten.

Hoge doseringen valaciclovir, zoals die voor CMV-profylaxe vereist zijn, kunnen vaker bijwerkingen, inclusief CZS-afwijkingen, tot gevolg hebben dan bij lagere doseringen waargenomen is. Deze lagere doseringen zijn bij andere indicaties toegediend (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en de doseringen moeten dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van valaciclovir met nefrotoxische geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebeuren, zeker bij patiënten met een verminderde nierfunctie, en daarom is regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk. Dit geldt voor gecombineerde toediening met aminoglycosiden, organoplatinumverbindingen, geïodeerde contrastmiddelen, methotrexaat, pentamidine, foscarnet, ciclosporine en tacrolimus.

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd in de urine uitgescheiden via actieve renale tubulaire excretie. Na toediening van 1.000 mg valaciclovir, reduceerden cimetidine en probenecide de renale klaring van aciclovir en verhoogden de AUC van aciclovir met respectievelijk ongeveer 25% en 45%. Dit gebeurt via remming van de actieve renale uitscheiding van aciclovir. Cimetidine en probenecide toegediend samen met valaciclovir verhoogden de AUC van aciclovir met ongeveer 65%.

Andere tegelijkertijd gebruikte geneesmiddelen (zoals bijvoorbeeld tenofovir) die concurreren bij de actieve renale uitscheiding of deze afremmen kunnen de aciclovirconcentratie na toediening van valaciclovir verhogen volgens dit mechanisme. Op vergelijkbare wijze kan valaciclovirtoediening de plasmaconcentraties verhogen van het gelijktijdig toegediende middel.

Bij patiënten die hogere blootstelling aan valaciclovir krijgen (bijvoorbeeld bij doseringen voor behandeling van zoster of bij CMV-profylaxe) is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met middelen die de actieve renale tubulaire excretie remmen.

Er zijn toenames waargenomen in de plasma-AUC's van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, een immunosuppressief middel dat wordt gebruikt bij transplantatiepatiënten, als deze middelen tegelijkertijd worden toegediend. Er zijn geen veranderingen in piekconcentraties of AUC's waargenomen tijdens gelijktijdige toediening van valaciclovir en mycofenolaatmofetil bij gezonde vrijwilligers. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van deze combinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van valaciclovir en een matige hoeveelheid gegevens over het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap beschikbaar in zwangerschapsregisters waarin het resultaat van de zwangerschap gedocumenteerd is bij vrouwen die werden blootgesteld aan valaciclovir of aan oraal of intraveneus toegediend aciclovir (de actieve metaboliet van valaciclovir). Respectievelijk 111 en 1.246 (waarvan 29 en 756 uit het eerste trimester van de zwangerschap) gevallen en postmarketing ervaring hebben geen aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit laten zien. Uit de resultaten van dieronderzoeken blijkt geen reproductiviteitstoxiciteit voor valaciclovir (zie rubriek 5.3). Valaciclovir mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de mogelijke voordelen van de behandeling groter zijn dan het mogelijke risico.

Borstvoeding

Aciclovir, de belangrijkste metaboliet van valaciclovir, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen valaciclovir worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, aangezien de dosering die het kind binnen krijgt minder dan 2% bedraagt van de therapeutische dosering van intraveneus aciclovir bij de behandeling van neonatale herpes (zie rubriek 5.2). Valaciclovir moet met voorzichtigheid worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven en dan alleen als het klinisch geïndiceerd is.

Vruchtbaarheid

Valaciclovir had geen invloed op de vruchtbaarheid wanneer het oraal aan ratten werd gegeven. Na hoge parenterale doseringen van aciclovir werd testiculaire atrofie en aspermatogenese waargenomen bij ratten en honden. Er werd geen menselijk vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met valaciclovir, maar er werden bij 20 patiënten geen veranderingen in sperma-aantallen, motiliteit of morfologie gemeld na 6 maanden dagelijkse behandeling met 400 tot 1.000 mg aciclovir.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij de beoordeling of de patiënt rijvaardig is of in staat is machines te bedienen dient men de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Valtrex in ogenschouw te nemen. Op basis van de farmacologie van het werkzame bestanddeel kan een negatief effect op deze activiteiten niet worden voorspeld.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld voor ten minste één indicatie bij patiënten die in klinisch onderzoek met Valtrex werden behandeld, waren hoofdpijn en misselijkheid. Ernstiger bijwerkingen zoals trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom, acuut nierfalen en neurologische afwijkingen worden gedetailleerder besproken in andere gedeeltes van de registratietekst.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De volgende frequentiecategorieën worden gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen:

zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
zeer zelden	$< 1/10.000$

Gegevens uit klinisch onderzoek zijn gebruikt voor het bepalen van de frequentiecategorieën van de bijwerkingen wanneer er, in het onderzoek, een verband was aangetoond met valaciclovir.

Voor bijwerkingen die werden waargenomen tijdens postmarketing, maar niet in klinisch onderzoek, is de meest conservatieve waarde van een puntschatting ("regel van drie") gebruikt om de frequentiecategorie van de bijwerking te bepalen. Voor bijwerkingen waarvan een verband met valaciclovir werd aangetoond tijdens postmarketing onderzoek en die werden waargenomen in klinisch onderzoek, is de incidentie tijdens het onderzoek gebruikt om de frequentiecategorie te bepalen. De veiligheidsgegevensbank van het klinisch onderzoek berust op de gegevens van 5.855 patiënten die in klinisch onderzoek valaciclovir hebben ontvangen voor verscheidene indicaties (behandeling van herpes zoster, behandeling/onderdrukking van herpes genitalis & behandeling van een koortslip).

Klinische onderzoeksgegevens

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Postmarketinggegevens

Bloed en lymfestelselaandoeningen

Soms: leukopenie, trombocytopenie

Leukopenie is vooral gemeld bij immunogecompromitteerde patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid
Soms: verwardheid, hallucinaties, verminderd bewustzijn, tremor, agitatie
Zelden: ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, coma, psychotische symptomen

Neurologische aandoeningen, soms ernstig, kunnen in verband worden gebracht met encefalopathie en onder meer verwarring, agitatie, convulsies, hallucinaties en coma inhouden. Deze bijwerkingen zijn doorgaans omkeerbaar en worden meestal gezien bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met andere omstandigheden waardoor de patiënten meer vatbaar zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die na een orgaantransplantatie hoge doseringen Valtrex kregen (8.000 mg per dag) ter preventie van CMV-infecties, kwamen neurologische reacties vaker voor dan bij patiënten die met een lagere dosering voor andere indicaties werden behandeld.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: braken, diarree
Soms: abdominaal ongemak

Lever- en galaandoeningen

Soms: reversibele verhoging bij leverfunctietesten (bijvoorbeeld bilirubine, leverenzymen)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag inclusief fotosensitiviteit, pruritus
Soms: urticaria
Zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierpijn
Zelden: verminderde nierfunctie, acuut nierfalen (in het bijzonder bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nierfunctie die hogere dan de aanbevolen doseringen krijgen)

Nierpijn kan samenhangen met nierfalen.

Er is ook intratubulaire neerslag van aciclovirkristallen in de nieren gemeld. Tijdens de behandeling moet er voldoende vocht worden toegediend/ingenomen (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over bijzondere patiëntengroepen

Er zijn meldingen van nierinsufficiëntie, micro-angiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (soms in combinatie) bij ernstig immuungecompromitteerde volwassen patiënten, met name patiënten in een vergevorderd stadium van HIV, die hoge doses (8.000 mg per dag) valaciclovir gedurende langere perioden in klinisch onderzoek ontvingen. Deze bevindingen zijn ook waargenomen bij patiënten, die niet behandeld werden met valaciclovir, maar die dezelfde onderliggende of overeenkomstige aandoeningen hadden.

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten

Acuut nierfalen en neurologische symptomen, waaronder verwardheid, hallucinaties, agitatie, verminderd bewustzijn en coma, zijn gemeld bij patiënten die een overdosis valaciclovir kregen. Misselijkheid en braken kunnen ook voorkomen. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat onbedoeld overdosering optreedt. Veel van de gemelde gevallen hadden betrekking op patiënten met verminderde nierfunctie en op ouderen, die herhaaldelijk een overdosering toegediend kregen, omdat de dosering niet afdoende was verlaagd.

Behandeling

Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse verhoogt significant de verwijdering van aciclovir uit het bloed en kan daarom worden overwogen als behandeloptie in het geval van symptomatische overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleosiden en nucleotiden uitgezonderd reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05A B11.

Werkingsmechanisme

Valaciclovir, een antiviraal middel, is de L-valine ester van aciclovir. Aciclovir is een purine (guanine) nucleoside-analoon.

Valaciclovir wordt door de mens snel en bijna volledig omgezet tot aciclovir en valine. Dit geschiedt waarschijnlijk door het enzym valaciclovirhydrolase.

Aciclovir is een specifieke remmer van herpesvirussen met *in vitro* activiteit tegen herpes simplex virussen (HSV) type 1 en type 2, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) en humaan herpes virus 6 (HHV-6). Aciclovir remt de DNA-synthese van herpesvirussen nadat het is gefosforyleerd tot de actieve trifosfaatvorm.

De eerste stap van de fosforylering vereist de activiteit van een virus-specifiek enzym. In het geval van HSV, VZV en EBV is dit enzym het virale thymidinekinase (TK), dat uitsluitend aanwezig is in met virus geïnfecteerde cellen. De selectiviteit is bij CMV gehandhaafd door fosforylering die, ten minste gedeeltelijk, in gang wordt gezet door het fosfotransferaseproduct van het gen UL97. Deze vereiste voor activering van aciclovir door een virusspecifiek enzym verklaart in belangrijke mate zijn selectiviteit.

Het fosforyleringsproces wordt voltooid (omzetting van het mono- in het trifosfaat) door cellulaire kinasen. Aciclovirtrifosfaat remt competitief het virale DNA-polymerase en de inbouw van dit nucleoside-analoon resulteert in een obligate beëindiging van de keten, het stoppen van de virale DNA-synthese en aldus tot blokkering van de virale replicatie.

Farmacodynamische effecten

Resistentie voor aciclovir is normaal gesproken het gevolg van een thymidinekinase deficiënt fenotype. Dit leidt tot een virus dat in het nadeel is bij de natuurlijke gastheer. Een verminderde gevoeligheid voor aciclovir als gevolg van subtiele veranderingen in het virale thymidinekinase of DNA-polymerase is beschreven. De virulentie van deze varianten lijkt op die van de wildtype virussen.

Onderzoek van klinische HSV- en VZV-isolaten van patiënten die aciclovir kregen voor behandeling of voor profylaxe, heeft aangetoond dat virussen met verminderde gevoeligheid voor aciclovir uiterst zeldzaam zijn bij immunocompetente personen en zelden worden aangetroffen bij ernstig immuungecompromitteerde personen, zoals orgaan- of beenmergtransplantatiepatiënten, patiënten die chemotherapie krijgen vanwege een maligne aandoening en personen die met het humane immuundeficiëntievirus (HIV) zijn geïnfecteerd.

Klinische onderzoeken

Varicella zoster virusinfectie

Valtrex versnelt het afnemen van de pijn; het reduceert de duur van met zoster geassocieerde pijn en het aantal patiënten dat eraan lijdt, inclusief acute en ook, bij patiënten ouder dan 50 jaar, postherpetische neuralgie. Valtrex vermindert het risico op oculaire complicaties van oftalmische zoster.

In het algemeen wordt een intraveneuze therapie gezien als de standaard voor de behandeling van zoster bij immunogecompromitteerde patiënten. Echter, een beperkte hoeveelheid gegevens duidt op een klinisch voordeel van valaciclovir bij de behandeling van een VZV-infectie (herpes zoster) bij bepaalde immunogecompromitteerde patiënten, onder wie patiënten met kanker in de vaste organen, HIV, auto-immuunziekten, lymfomen, leukemie en stamceltransplantaten.

Herpes simplex virusinfectie

Valaciclovir moet voor oculaire HSV-infecties worden gegeven volgens de hiervoor geldende behandelrichtlijnen.

Onderzoek naar de onderdrukking van genitale herpes door een behandeling met valaciclovir is uitgevoerd bij de behandeling van met HIV/HSV ge-coïnfecteerde patiënten. Deze patiënten hadden een mediane CD4-telling van > 100 cellen/mm³. Valaciclovir 500 mg tweemaal daags gaf betere resultaten dan 1.000 mg eenmaal daags bij het onderdrukken van symptomatische recidieven. Voor de behandeling van recidieven was 1.000 mg valaciclovir tweemaal daags vergelijkbaar met 200 mg aciclovir oraal vijfmaal daags voor de duur van de herpesepisode. Valaciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie.

De werkzaamheid van valaciclovir in de behandeling van andere HSV-huidinfecties is gedocumenteerd. Er is bewezen dat valaciclovir werkzaam is in de behandeling van herpes labialis (koortslip), mucositis veroorzaakt door chemotherapie of radiotherapie, HSV-heractivering nadat het weer tot uiting is gekomen in het gezicht, en herpes gladiatorum. Gebaseerd op de aciclovirervaringen uit het verleden blijkt valaciclovir net zo effectief te zijn als aciclovir bij de behandeling van erythema multiforme, herpetisch eczeem en herpetische fijt.

Er is aangetoond dat valaciclovir het risico op overdracht van genitale herpes reduceert bij immunocompetente volwassenen, wanneer valaciclovir als suppressieve therapie gebruikt wordt en gecombineerd wordt met veiliger seksueel gedrag. Een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 1.484 heteroseksuele, immunocompetente, volwassen stellen waarvan de HSV-2 infectiestatus verschillend was. De resultaten lieten zien dat er een significante reductie van het transmissierisico optrad: 75% (symptomatische HSV-2 overname), 50% (HSV-2 seroconversie) en 48% (totale HSV-2 overname) voor valaciclovir versus placebo. Bij patiënten die meededen aan een subonderzoek naar virale overdracht, werd aangetoond dat valaciclovir significant de overdracht met 73% reduceerde in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.4 voor additionele informatie over reductie van de transmissie).

Cytomegalovirusinfectie (zie rubriek 4.4)

CMV-profylaxe met valaciclovir bij patiënten die transplantatie van een solide orgaan (nieren, hart) ondergaan reduceert het optreden van acute implantaatafstoting, opportunistische infecties en andere herpes virusinfecties (HSV, VZV). Er is geen directe vergelijkend onderzoek uitgevoerd versus valganciclovir om de optimale therapeutische behandeling vast te stellen van patiënten die transplantatie van een solide orgaan hebben ondergaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Valaciclovir is een prodrug van aciclovir. De biologische beschikbaarheid van aciclovir uit valaciclovir is ongeveer 3,3 tot 5,5 maal groter dan die in het verleden is gemeld voor oraal aciclovir.

Valaciclovir wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en snel en vrijwel volledig omgezet in aciclovir en valine. Deze omzetting wordt waarschijnlijk in gang gezet door een uit de menselijke lever geïsoleerd enzym, genaamd valaciclovirhydrolase. De biologische beschikbaarheid van aciclovir uit 1.000 mg valaciclovir is 54% en deze wordt niet door voedsel verminderd. De valaciclovirfarmacokinetiek is niet dosisproportioneel. De snelheid en de omvang van de absorptie neemt af bij een toegenomen dosering, resulterend in een minder dan proportionele toename in $C_{\max}$ over het therapeutische doseringsbereik en een afgenomen biologische beschikbaarheid bij doseringen hoger dan 500 mg. Farmacokinetische (FK) parameterberekeningen van aciclovir na een enkelvoudige dosis van 250 tot 2.000 mg valaciclovir bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie staan hieronder in de tabel vermeld.

Aciclovir FK-parameter		250 mg (n=15)	500 mg (n=15)	1.000 mg (n=15)	2.000 mg (n=8)
$C_{\max}$	microgram/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{\max}$	uur (u)	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	u.microgram/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ = piekconcentratie; $T_{\max}$ = tijd tot piekconcentratie; AUC = area onder de concentratie-tijdcurve. Waarden van $C_{\max}$ en AUC zijn gegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie. Waarden voor $T_{\max}$ zijn gegeven als mediaan en range.

De piekplasmaconcentraties van onveranderd valaciclovir zijn slechts ongeveer 4% van die van aciclovir en worden bereikt na een mediane tijd van 30 tot 100 minuten na toediening van een dosis en zijn 3 uur na dosering op of onder de detectiegrens. De farmacokinetische profielen van valaciclovir en aciclovir na enkelvoudige en herhaalde dosering zijn gelijk. Infectie met herpes zoster, herpes simplex en HIV beïnvloeden de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir na de orale toediening van valaciclovir niet significant, vergeleken met gezonde volwassenen. Bij transplantatiepatiënten, die viermaal daags 2000 mg valaciclovir kregen, waren de aciclovirpiekconcentraties gelijk of hoger dan die bij gezonde vrijwilligers die dezelfde dosering kregen. De berekende dagelijkse AUC-waarden waren beduidend hoger.

Distributie

De binding van valaciclovir aan plasma-eiwitten is zeer laag (15%). Liquorpenetratie, bepaald via de liquor/plasma AUC-verhouding, is niet afhankelijk van de nierfunctie en was ongeveer 25% voor aciclovir en de metaboliet 8-OH-ACV, en ongeveer 2,5% voor de metaboliet CMMG.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt valaciclovir omgezet in aciclovir en *L*-valine door first-pass intestinaal en/of hepatisch metabolisme. Aciclovir wordt voor een klein deel omgezet in de metabolieten 9-(carboxymethoxy)methylguanine (CMMG) door alcohol- en aldehydedehydrogenase en in 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) door aldehyde-oxidase. Ongeveer 88% van de totale gecombineerde plasmablootstelling kan worden toegeschreven aan aciclovir, 11% aan CMMG en 1% aan 8-OH-ACV. Noch valaciclovir noch aciclovir worden door cytochroom P450-enzymen gemetaboliseerd.

Eliminatie

Valaciclovir wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als aciclovir (meer dan 80% van de teruggevonden dosis) en de aciclovirmetaboliet CMMG (ongeveer 14% van de teruggevonden dosis). De metaboliet 8-OH-ACV wordt slechts in kleine hoeveelheden in de urine teruggevonden (<2% van de teruggevonden dosis). Minder dan 1% van de toegediende dosis valaciclovir wordt in onveranderde vorm teruggevonden in de urine. Bij patiënten met een normale nierfunctie is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na zowel enkele als meervoudige dosering met valaciclovir ongeveer 3 uur.

Bijzondere patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

De uitscheiding van aciclovir is gecorreleerd aan de nierfunctie, en de blootstelling aan aciclovir zal toenemen bij een sterker verminderde nierfunctie. Bij patiënten in een eindstadium van een nierziekte bedraagt de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir na toediening van valaciclovir ongeveer 14 uur, vergeleken met ongeveer 3 uur bij een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

In steady-state is de blootstelling aan aciclovir en zijn metabolieten CMMG en 8-OH-ACV in plasma en in cerebrospinaal vocht (liquor) berekend na een meervoudige dosering valaciclovir bij 6 personen met een normale nierfunctie (gemiddelde creatinineklaring 111 ml/min, spreiding 91-144 ml/min) die elke 6 uur 2.000 mg kregen en bij 3 personen met een ernstig verminderde nierfunctie (gemiddelde creatinineklaring 26 ml/min, spreiding 17-31 ml/min) die elke 12 uur 1500 mg kregen. Zowel in plasma als in liquor waren de concentraties aciclovir, CMMG en 8-OH-ACV gemiddeld respectievelijk 2, 4 en 5-6 maal hoger bij een ernstig verminderde nierfunctie dan bij een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat een verminderde leverfunctie de omzettingssnelheid van valaciclovir naar aciclovir vermindert, maar niet de omvang van de omzetting. De halfwaardetijd van aciclovir wordt niet beïnvloed.

Zwangere vrouwen

Een studie naar de farmacokinetiek van valaciclovir en aciclovir laat in de zwangerschap wijst erop dat zwangerschap niet van invloed is op de farmacokinetiek van valaciclovir.

Overdracht in moedermelk

Na orale toediening van 500 mg valaciclovir varieerden de piek-aciclovirconcentraties ($C_{\max}$) in moedermelk van 0,5 tot 2,3 maal de hiermee corresponderende aciclovirserumconcentraties bij de moeder. De mediane aciclovirconcentratie in moedermelk bedroeg 2,24 microgram/ml (9,95 micromol/l). Met een valaciclovirdosering bij de moeder van 500 mg tweemaal daags zou dit niveau een zogend kind blootstellen aan een dagelijkse orale aciclovirdosering van ongeveer 0,61 mg/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd van aciclovir uit moedermelk was vergelijkbaar met die uit serum. Onveranderd valaciclovir werd niet waargenomen in serum van de moeder, moedermelk of in de urine van het kind.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Valaciclovir beïnvloedde na toediening via de orale route de fertiliteit niet bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

Valaciclovir was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Valaciclovir wordt vrijwel geheel omgezet in aciclovir. Na subcutane toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde testen werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen. In additionele onderzoeken bij ratten werden foetale afwijkingen en maternale toxiciteit waargenomen na toediening van subcutane doses die leidden tot aciclovirplasma'spiegels van 100 microgram/ml (meer dan tienmaal hoger dan na een enkelvoudige toediening van 2.000 mg valaciclovir bij mensen met een normale nierfunctie).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijne cellulose

crospovidon

povidon

magnesiumstearaat

colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling

hypromellose

titaandioxide

macrogol

polysorbaat 80 (alleen 500 mg en 1.000 mg tabletten),

blauwe drukinkt FT203; deze bevat briljantblauw (E133) (alleen 250 mg en 1.000 mg tabletten)

carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Valtrex 250 mg en 1.000 mg tabletten: 2 jaar.

Valtrex 500 mg tabletten: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking.

Valtrex 250 mg: verpakking met 60 tabletten.

Valtrex 500 mg: verpakkingen met 10, 30, 42, 90 of 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Valtrex 1.000 mg: verpakkingen met 21 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

{DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS 250 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere tablet bevat 250 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

{Naam en adres}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Valtrex 250 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**OMDOOS 500 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere tablet bevat 500 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Valtrex 500 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS 1.000 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 1.000 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere tablet bevat 1.000 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

niet geregistreerd in NL

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

niet geregistreerd in NL

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Valtrex 1.000 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 1.000 mg filmomhulde tabletten
valaciclovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

niet geregistreerd in NL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
Valtrex en verwante namen (zie bijlage I) 1.000 mg filmomhulde tabletten

valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Valtrex en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Valtrex gebruikt
3. Hoe wordt Valtrex gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Valtrex
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VALTREX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Valtrex hoort bij de groep van geneesmiddelen die antivirale middelen worden genoemd. De werking is het doden of het stoppen van de groei van virussen genaamd herpes simplex virus (HSV), herpes zoster virus (VZV) en cytomegalovirus (CMV).

Valtrex kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van gordelroos (bij volwassenen)
- de behandeling van HSV-infecties van de huid en van infecties van de geslachtsorganen (genitale herpes) (bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar). Het wordt ook gebruikt om te voorkomen dat deze infecties terugkeren
- de behandeling van een koortslip (bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar)
- het voorkomen van CMV-Cytomegalovirusinfecties (bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar) na orgaantransplantaties
- het behandelen en het voorkomen van HSV-infecties van het oog

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VALTREX GEBRUIKT

Gebruik Valtrex niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor valaciclovir of aciclovir of voor één van de andere bestanddelen van Valtrex (zie rubriek 6)
- ➔ Gebruik Valtrex niet als dit op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Valtrex gebruikt

Wees extra voorzichtig met Valtrex

Voordat u Valtrex gebruikt, moet u met uw arts overleggen

- als u nierproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft
- als u ouder bent dan 65 jaar
- als u een verzwakt immuunsysteem heeft

➔ Als u niet zeker weet of een van deze zaken op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Valtrex gebruikt

Voorkom dat u de genitale herpesinfectie overdraagt aan anderen

Als u Valtrex gebruikt om een genitale herpesinfectie te behandelen of te voorkomen, of wanneer u ooit een genitale herpesinfectie heeft gehad, dan moet u ervoor zorgen dat u veilige seks heeft, onder andere door een condoom te gebruiken. Dit is belangrijk om de overdracht van het virus aan anderen te voorkomen. U moet zich geheel onthouden van seksuele activiteiten zo lang u zweren of blaren heeft.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen.

Vertel aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die van invloed zijn op de nieren. Deze geneesmiddelen zijn onder meer aminoglycosiden, organoplatinumverbindingen, geïodideerde contrastvloeistoffen, methotrexaat, pentamidine, foscarnet, ciclosporine, tacrolimus, cimetidine en probenecide.

Vertel altijd aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt tijdens het gebruik van Valtrex voor de behandeling van gordelroos of na een orgaantransplantatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Normaal wordt gebruik van Valtrex tijdens de zwangerschap afgeraden. Als u zwanger bent, of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of als u probeert om zwanger te worden, gebruik Valtrex dan niet voordat u dit hebt besproken met uw arts. Uw arts zal een afweging maken tussen het voordeel voor u en het risico voor uw ongeboren kind wanneer u Valtrex gebruikt tijdens de zwangerschap of als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Valtrex kan bijwerkingen hebben waardoor uw rijvaardigheid wordt beïnvloed.

➔ Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen gereedschap als u niet zeker weet of dit middel ook invloed op u heeft.

3. HOE WORDT VALTREX GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van Valtrex nauwgezet het advies van uw arts. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker.

De dosering die u moet gebruiken hangt af van de reden waarom u Valtrex krijgt voorgeschreven. Uw arts zal dit met u bespreken.

Behandeling van gordelroos

- de gebruikelijke dosering is driemaal daags 1.000 mg (één 1.000 mg tablet of twee 500 mg tabletten)
- u moet Valtrex gebruiken gedurende 7 dagen

Behandeling van een koortslip

- de gebruikelijke dosering is tweemaal daags 2.000 mg (twee 1.000 mg tabletten of vier 500 mg tabletten)
- de tweede dosis moet u 12 uur (niet eerder dan 6 uur) na de eerste dosis innemen
- u moet Valtrex maar gedurende één dag (twee doseringen) gebruiken

Behandeling van HSV-infecties van de huid en van infecties van de geslachtsorganen (genitale herpes)

- de gebruikelijke dosering is tweemaal daags 500 mg (één 500 mg tablet of twee 250 mg tabletten)
- bij de eerste keer dat de infectie optreedt moet u Valtrex gebruiken gedurende 5 dagen, of maximaal 10 dagen als uw arts dat heeft voorgeschreven. Bij een terugkerende infectie is de behandelduur gewoonlijk 3 tot 5 dagen

Voorkomen dat HSV- infecties terugkeren nadat u ze heeft gehad

- de gebruikelijke dosering is eenmaal daags één 500 mg tablet
- sommige mensen met vaak terugkerende infecties kunnen baat hebben wanneer ze in plaats van het bovenstaande tweemaal daags één 250 mg tablet innemen
- u moet Valtrex blijven gebruiken totdat uw arts u vertelt dat u kunt stoppen

Voorkomen dat u een CMV- (cytomegalovirus) infectie krijgt

- de gebruikelijke dosering is viermaal daags 2.000 mg (twee 1.000 mg tabletten of vier 500 mg tabletten)
- u moet de doses ongeveer 6 uur na elkaar innemen
- meestal moet u zo snel mogelijk na de operatie beginnen met het innemen van Valtrex
- u moet Valtrex gebruiken tot ongeveer 90 dagen na de operatie, net zolang totdat uw arts u vertelt dat u kunt stoppen

Uw arts kan uw dosering Valtrex aanpassen als

- u ouder bent dan 65 jaar
 - u een verminderde weerstand heeft
 - u nierproblemen heeft
- ➔ Wanneer een van deze zaken op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Valtrex gebruikt

Gebruik van Valtrex

- dit geneesmiddel moet worden ingenomen via de mond
- slik de tabletten heel door met een flinke slok water
- neem de Valtrex iedere dag op dezelfde tijd in
- u moet Valtrex innemen zoals uw arts of apotheker u verteld heeft

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en mensen met nierproblemen

Het is zeer belangrijk dat u regelmatig gedurende de dag voldoende water drinkt zolang als u Valtrex gebruikt. Dit verkleint de kans op bijwerkingen van het zenuwstelsel of van de nieren. Uw arts zal u nauwkeurig controleren op mogelijke verschijnselen die wijzen op deze bijwerkingen. De bijwerkingen van het zenuwstelsel zijn onder andere een gevoel van verwarring of opwinding, of juist een ongewoon slaperig of suf gevoel.

Wat u moet doen als u meer van Valtrex heeft ingenomen dan u zou mogen

Valtrex is meestal niet schadelijk, tenzij u gedurende enkele dagen achter elkaar te veel gebruikt. Als u te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u misselijk zijn, overgeven of een gevoel van verwarring of opwinding hebben, of u kunt een ongewoon slaperig gevoel hebben. Neem contact op met uw arts of apotheker als u te veel Valtrex heeft ingenomen. Neem de Valtrex verpakking mee.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Valtrex in te nemen

- Als u vergeet een dosis Valtrex in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt. Echter, als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Valtrex bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van dit geneesmiddel:

Omstandigheden waarop u verdacht moet zijn

- ernstige allergische reacties (*anafylaxie*). Dit komt zelden voor bij mensen die Valtrex gebruiken. Er kunnen snel symptomen ontwikkelen zoals:
 - overmatig blozen, jeukende huiduitslag
 - opzwellen van de lippen, van het gezicht, van de nek of van de keel, waardoor het ademen bemoeilijkt wordt (*angio-oedeem*)
 - daling van de bloeddruk waardoor een flauwte ontstaat
- ➔ Wanneer u een allergische reactie krijgt, stop dan met het gebruik van Valtrex en neem onmiddellijk contact op met een arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- misselijk zijn (*misselijkheid*)
- duizeligheid
- overgeven
- diarree
- huidreacties na blootstelling aan zonlicht (*fotosensibiliteit*)
- huiduitslag (*rash*)

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- zich verward voelen
- dingen zien of horen die er niet zijn (*hallucinaties*)
- zich erg suf voelen
- trillen
- zich opgewonden voelen

Deze bijwerkingen van het zenuwstelsel komen meestal voor bij personen met nierproblemen, bij ouderen of bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan en die hoge doses van 8 gram of meer Valtrex per dag innemen. Hun toestand verbetert zich wanneer Valtrex wordt gestopt of als de dosering wordt verlaagd.

Andere soms voorkomende bijwerkingen:

- kortademigheid (*dyspnoe*)
- maagongemak
- huiduitslag, soms jeukend, en op galbulten lijkende huiduitslag (*urticaria*)
- lage rugpijn (nierpijn)

Soms voorkomende bijwerkingen die uit bloedtesten naar voren komen:

- afname van het aantal witte bloedcellen (*leukopenie*)
- afname van het aantal bloedplaatjes (*trombocytopenie*). Bloedplaatjes zijn cellen die meehelpen bij het stollen van het bloed
- toename van stoffen die door de lever geproduceerd worden

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- onzeker/wankel lopen en coördinatieproblemen (*ataxie*)
- langzame/onduidelijke spraak (*dysartrie*)
- toevallen (*convulsies*)
- veranderde hersenfunctie (*encefalopathie*)
- bewusteloosheid (*coma*)
- verwarde of gestoorde gedachten

Deze bijwerkingen van het zenuwstelsel komen meestal voor bij personen met nierproblemen, bij ouderen of bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan en die hoge doses van 8 gram of meer Valtrex per dag innemen. Hun toestand verbetert wanneer Valtrex wordt gestopt of als de dosering wordt verlaagd.

Andere zelden voorkomende bijwerkingen:

- nierproblemen waarbij u nauwelijks of niet kunt plassen

➔ Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VALTREX

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Valtrex niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de omdoos na EXP.: De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Bewaren beneden 30°C.
- Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Valtrex

Het werkzame bestanddeel is valaciclovir. Elke tablet bevat 250 mg, 500 mg of 1.000 mg valaciclovir (als valaciclovirhydrochloride).

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern:

microkristallijne cellulose
crospovidon
povidon
magnesiumstearaat
colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling:

hypromellose
titaandioxide
macrogol
polysorbaat 80 (alleen 500 mg en 1.000 mg tabletten)
blauwe drukinkt FT203 waarin zich briljant blauw (E133) bevindt (alleen 250 mg en 1.000 mg tabletten)
carnaubawas

Hoe ziet Valtrex er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Valtrex tabletten zijn verpakt in polyvinylchloride/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingen van Valtrex 250 mg bevatten 60 filmomhulde tabletten. De tabletten zijn wit en met opdruk “GX CE7” aan één zijde.

Verpakkingen van Valtrex 500 mg bevatten 10, 30, 42, 90 of 112 filmomhulde tabletten. De tabletten zijn wit en met opdruk “GX CF1” aan één zijde.

Verpakkingen van Valtrex 1.000 mg bevatten 21 filmomhulde tabletten. De tabletten zijn wit en met opdruk “GX CF2” aan één zijde.

Niet alle bovengenoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Fabrikant

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Spanje

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Valtrex

Oostenrijk, Bulgarije, Cyprus, Tsjechië, Estland, Finland, Duitsland, Griekenland, IJsland, Ierland, Letland, Litouwen, Malta, Noorwegen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Spanje, Zweden, Verenigd Koninkrijk.

Zelitrex

Frankrijk, België, Denemarken, Italië, Luxemburg, Nederland.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl