

PRÍLOHA I

**ZOZNAM MIEN, LIEKOVÝCH FORMIEM, SÍL LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA,
DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH KRAJINÁCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Rakúsko	Valtrex 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakúsko	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Rakúsko	Valtrex 500 mg - Filmdabletten	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakúsko	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmdabletten	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Rakúsko	Valtrex 250 mg - Filmdabletten	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Rakúsko	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmdabletten	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgicko	Zelitrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgicko	Zelitrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Bulharsko	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia	Valtrex 500 mg	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dánsko	Zelitrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Fínsko	Valavir	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Fínsko	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francúzsko	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francúzsko	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francúzsko	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francúzsko	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	sanofi-aventis Francúzsko 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francúzsko	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemecko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemecko	Valtrex S	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemecko	Valtrex S 250 mg	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grécko	Valtrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Grécko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grécko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grécko	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Írsko	GlaxoSmithKline (Írsko) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Írsko	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Írsko	GlaxoSmithKline (Írsko) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Írsko	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Taliansko	Zelitrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Taliansko	Talavir	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Taliansko	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Taliansko	Zelitrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Taliansko	Talavir	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Taliansko	Zelitrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Taliansko	Talavir	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Litva	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Litva	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Lotyšsko	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgicko	Zelitrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Luxembursko	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgicko	Zelitrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holandsko	Zelitrex 500 mg	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holandsko	Zelitrex 250 mg	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Nórsko	Valtrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Nórsko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nórsko	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Nórsko	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugalsko, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugalsko, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko	Laboratórios Wellcome de Portugalsko, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalsko	Valavir	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rumunsko	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovenská republika	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovenská republika	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovinsko	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovinsko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valtrex	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Virval	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valaciclovir Allen	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valherpes	1000mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Virval	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valaciclovir Allen	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španielsko	Valherpes	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	1 g	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švédsko	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Veľká Británia	Valtrex	500mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>(Navrhovaný) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Veľká Británia	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Veľká Británia Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Veľká Británia	Valtrex	250mg	filmom obalená tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU VALTRESX A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Valtrex je perorálna tableta obsahujúca valaciklovir, esterifikovaný prekurzor antiherpetickej zlúčeniny aciklovir.

Aciklovir je silný a selektívny inhibitor niekoľkých herpetických vírusov vrátane ľudských patogénov, ako je vírus herpes simplex (HSV), vírusu ovčích kiahní a oparu (VZV) a cytomegalovírusu (CMV). Aciklovir inhibuje DNA-polymerázu herpetického vírusu. Valaciklovir sa rýchlo a takmer úplne mení na aciklovir a L-valín prostredníctvom črevného a pečeneového metabolizmu. Valaciklovir dosahuje vysokú biologickú dostupnosť acikloviru, čo umožňuje menej časté podávanie.

Liek Valtrex (a súvisiace názvy) bol zahrnutý do zoznamu produktov pre harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhla Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedených produktov (a ich súvisiacich názvov) Európska komisia oznámila oficiálne konanie v súlade s postupom odporúčaným v článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES, aby sa vyriešili odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku a aby sa v celej EÚ harmonizovali súhrny charakteristických vlastností lieku. Dňa 20. novembra 2008 výbor CHMP prijal zoznam otázok a ďalšie tri zoznamy nevyriešených otázok.

Spoločnosť GlaxoSmithKline súhlasila s Európskou agentúrou pre lieky, aby sa počas tohto konania v súlade s postupom odporúčaným v článku 30 harmonizovali údaje o kvalite CMC (modul 3). Odlišnosti sú v súhrne charakteristických vlastností lieku najmä v častiach 4.1, 4.2, 4.3 a 4.6.

Časť 4.1 Terapeutické indikácie

Výbor CHMP diskutoval o znení nasledujúcich indikácií, pričom vzal do úvahy návrhy držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, súčasné vnútroštátne súhrny charakteristických vlastností lieku a vedecké poznatky:

- 1 – Infekcie zapríčinené vírusom ovčích kiahní a oparu (VZV) – pásový opar,
- 2 – Infekcie zapríčinené vírusom herpes simplex (HSV),
- 3 – Infekcie zapríčinené cytomegalovírusom (CMV).

1. indikácia: Infekcie spôsobené vírusom ovčích kiahní a oparu (VZV) – pásový opar

Bola schválená táto indikácia:

„Valtrex je indikovaný na liečbu pásového oparu a očného herpesu v prípade imunokompetentných dospelých.

Valtrex je indikovaný na liečbu pásového oparu v prípade dospelých pacientov s miernou alebo strednou imunosupresiou”.

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby sa vypustil výrok „Valtrex urýchľuje ústup bolesti....a postherpetickej neuralgie” a táto informácia sa presunula do časti 5.1.

Pokiaľ ide o prevenciu očných komplikácií uvedenú v súhrne charakteristických vlastností v niektorých členských štátoch, výbor CHMP poznamenal, že ide o druhotný prínos liečby infekcie spôsobenej vírusom VZV, a preto túto časť indikácie zahŕňa výrok v časti 5.1.

2. indikácia: Infekcie spôsobené vírusom herpes simplex (HSV)

Pokiaľ ide o herpes simplex, vyskytli sa rozdiely medzi členskými štátmi týkajúce sa miesta infekcie a odporúčaní pre liečbu, supresiu alebo prevenciu.

Liečba HSV

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh hodnotil produkt v klinickom vývojovom programe šiestich štúdií zameriavajúcich sa na infekciu genitálneho herpesu (HSV-2), aby dokázal bezpečnosť a účinnosť valacikloviru pri liečbe HSV.

V týchto štúdiách sa ukázalo, že valaciklovir je pri skrátení epizódy, zmiernení šírenia vírusu a skrátení času do zahojenia lézií účinnejší ako placebo a/alebo rovnako účinný ako aciklovir.

Supresia HSV na zníženie výskytu infekcie (rekurentné epizódy genitálneho herpesu simplex)

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dve štúdie (123-026 a 123-037), aby dokázal účinnosť pri supresii opakovaného výskytu genitálneho herpesu. Valaciklovir bol pri oddialení času do prvej rekurencie genitálneho herpesu významne účinnejší ako placebo (Patel, 1997; Reitano, 1998). Nedávna meta-analýza (Lebrun-Vignes, 2007) poskytla ďalšie podporné údaje pre túto indikáciu.

Supresia genitálneho herpesu na zníženie rizika prenosu

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil štúdiu HS2AB3009, aby dokázal účinnosť supresívnej liečby pomocou valacikloviru (500 mg raz denne).

Výbor CHMP dospel k záveru, že indikácia profylaxie prenosu genitálneho herpesu pomocou valacikloviru sa nemôže považovať za indikáciu samu osebe, ale skôr za indikáciu spojenú s liečbou prvého a rekurentného genitálneho herpesu. Táto informácia je uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.4.

Liečba a supresia očných infekcií spojených s vírusom HSV

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil niekoľko štúdií na vyhodnotenie účinnosti perorálneho acikloviru pri liečbe keratitídy spôsobenej vírusom HSV po penetrujúcej keratoplastike (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Schválené dávkovania boli založené na komparatívnych odhadoch systémovej expozície acikloviru (Weller, 2000). Výsledky Wellerovej štúdie ukázali, že valaciklovir je pri prevencii herpetickej keratitídy počas dlhodobého sledovania po operácii porovnateľný s aciklovirom.

Výbor CHMP sa domnieval, že hlásené boli len štúdie s obmedzenou veľkosťou a neznámou kvalitou. Bezpečnosť potenciálne vyšších vnútroočných koncentrácií acikloviru po podaní valacikloviru do infikovaných očí tiež nebola uspokojivo vyriešená. Výbor CHMP dospel k záveru, že jediné očné použitie, ktoré by malo byť uvedené, je *liečba očného herpesu*.

Výbor CHMP súhlasil s uvedením odkazu na očný HSV v časti 5.1. „*Valtrex znižuje riziko očných komplikácií očného herpesu*”.

Infekcie v dôsledku vírusu herpes labialis (HSV-1)

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dve randomizované štúdie kontrolované placebom (HS230027 a HS0028) [Spruance, 2003], v ktorých sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť jednodávkového režimu valacikloviru 2 000 mg dvakrát denne počas 1 dňa v porovnaní s placebom, aby podporil túto navrhnutú indikáciu. Medzinárodné fórum pre liečbu herpesu (IHMF) [Gilbert, 2007] odporúča na základe výsledkov týchto dvoch štúdií krátkodobú liečbu herpesu labialis vysokou dávkou ako alternatívu iných schválených režimov.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil niekoľko kľúčových dokumentov, v ktorých sa opisuje štúdia HS230027 a štúdia HS230028, a analýzu údajov podporujúcu krátkodobú liečbu vysokou dávkou v prípade imunokompetentných dospelých a dospievajúcich. Tieto dokumenty obsahovali aj klinický prehľad opisujúci bezpečnosť a účinnosť v kľúčových štúdiách skúmajúcich účinnosť. Výbor CHMP súhlasil s tým, že na liečbu herpes labialis v prípade dospelých a dospievajúcich je účinnou liečbou valaciklovir v dávke 2 000 mg dvakrát denne počas jedného dňa. Výbor CHMP usúdil, že *herpes labialis* je obsiahnutý v indikácii „*Liečba a supresia infekcií kože a slizníc spôsobených vírusom herpes simplex*”, a dospel k záveru, že nie je potrebná špecifikácia v časti 4.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku, hoci v časti 4.2 by mala byť zmienka o krátkodobom dávkovaní.

Výbor CHMP schválil odstránenie niekoľkých výrokov o špecifickejších indikáciách (t. j. herpes labialis, očné infekcie spôsobené vírusom HSV, zníženie prenosu).

Niektoré indikácie, najmä pre pacientov s narušeným imunitným systémom, neboli schválené vo všetkých členských štátoch.

Bezpečnosť a účinnosť valacikloviru pri liečbe HSV v prípade pacientov s narušeným imunitným systémom sa hodnotila v štúdiu 123-008, ale na dokázanie účinnosti a optimálneho dávkovania valacikloviru pri liečbe HSV v prípade týchto pacientov sú dostupné len obmedzené údaje.

Supresia HSV v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV

Štúdie 123-007 a HS230018 sa uskutočnili s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť a účinnosť valacikloviru pri supresii rekurentných anogenitálnych epizód spôsobených vírusom HSV v prípade jedincov infikovaných vírusom HIV (Conant, 2002).

Výbor CHMP schválil toto znenie pre liečbu vírusu herpes simplex:

„Valtrex je indikovaný

- na liečbu a supresiu infekcií kože a slizníc spôsobených vírusom herpes simplex vrátane
 - liečby prvej epizódy genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a v prípade dospelých s narušeným imunitným systémom,
 - liečby opakovaných výskytov genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a v prípade dospelých s narušeným imunitným systémom,
 - supresie rekurentného genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných dospelých a dospievajúcich a v prípade dospelých s narušeným imunitným systémom,
- na liečbu a supresiu rekurentných očných infekcií spôsobených vírusom herpes simplex.

3. indikácia: Infekcie spôsobené cytomegalovírusom (CMV)

Profylaxia cytomegalovírusu nebola schválená v niektorých členských štátoch.

Cytomegalovírus je hlavná príčina vrodených porúch spojených s vírusom vrátane mentálnej retardácie a hluchoty a môže spôsobovať závažné a smrteľné ochorenia v prípade jedincov s narušeným imunitným systémom, najmä v prípade príjemcov transplantátu kostnej drene, solídneho orgánu a v prípade pacientov s imunosupresiou, ako sú napríklad pacienti infikovaní vírusom HIV. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočnil dve štúdie, aby dokázal bezpečnosť a účinnosť valacikloviru v porovnaní s aciklovirom alebo s placebom pri profylaxii infekcie a ochorenia spôsobených cytomegalovírusom v prípade príjemcov transplantovaného solídneho orgánu. Prvá štúdia bola kľúčová (štúdia 123-012), ktorej sa zúčastnili pacienti s transplantovanou obličkou, a druhá štúdia bola menšia (štúdia 123-031) a zúčastnili sa na nej dospelí príjemcovia transplantovaného srdca.

Výsledky zo štúdie 123-012 naznačujú, že profylaxia pomocou perorálneho valacikloviru v prípade pacientov s transplantovanou obličkou znížila výskyt alebo oddialila nástup ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom v prípade séropozitívnych aj séronegatívnych príjemcov. Vo výsledkoch štúdie 123-031 sa ukázal významný rozdiel v čase do vzniku antigenémie spôsobenej cytomegalovírusom a podobné oddialenie akútneho odvrhnutia a menej oportúnnych alebo iných herpetických infekcií v prospech valacikloviru.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dve štúdie, aby podporil bezpečné používanie valacikloviru (štúdie 123-016 a 123-039). Profily bezpečnosti profylaktickej intravenózne liečby ganciklovirom a perorálnej liečby pomocou valacikloviru boli porovnateľné a obidva druhy liečby boli podobné ako v skupine pacientov užívajúcich placebo. Hlásené nežiaduce udalosti boli uvedené udalosti a nezistili sa žiadne nové a významné príznaky týkajúce sa bezpečnosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že valaciklovir ponúka overenú účinnosť pri profylaxii infekcie a ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom a pozitívne ovplyvňuje ďalšie výsledky, napríklad odvrhnutie štep a oportúnne infekcie.

Výbor CHMP poznamenal, že tieto zistenia by mohli podporiť ďalší účinok valacikloviru, hoci tento účinok nemôže byť považovaný za primárnu indikáciu pre liečbu, ale môže sa uviesť v časti 5.1.

Výbor CHMP tiež požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby potvrdil, že pomer prínosu a rizika valacikloviru sa môže považovať za podobný ako v prípade valgancikloviru, ktorý sa v súčasnosti bežne používa v klinickej praxi.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil štyri randomizované kontrolované klinické štúdie, aby dokázal účinnosť a bezpečnosť valacikloviru pri profylaxii ochorení spôsobených cytomegalovírusom v prípade príjemcov transplantátu: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

V prvej štúdii (Lowance) sa dokázalo, že profylaktická liečba valaciklovirom je bezpečný a účinný spôsob prevencie ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom po transplantácii obličiek.

Z výsledkov druhej štúdie (Egan) vyplýva, že valaciklovir vo vysokej dávke významne odďaľuje výskyt antigenémie spôsobenej cytomegalovírusom a v porovnaní s perorálnym aciklovirom v nízkej dávke má pozitívny vplyv na čas do vzniku infekcií, symptómov a ochorení spôsobených cytomegalovírusom.

V ďalšej štúdii (Ljungman) sa dokázalo, že valaciklovir je pri znižovaní výskytu infekcie spôsobenej cytomegalovírusom významne účinnejší ($P < 0,0001$) ako perorálny aciklovir, a bezpečnosť perorálneho valacikloviru je podobná ako v prípade perorálneho acikloviru vo vysokej dávke.

Autori poslednej štúdie (Winston) dospeli k záveru, že perorálny valaciklovir môže byť účinnou alternatívou intravenózneho gancikloviru pri profylaxii ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom po transplantácii kostnej drene.

Výbor CHMP vzal do úvahy výsledky uvedených štúdií a schválil použitie valacikloviru na profylaxiu infekcie spôsobenej cytomegalovírusom. Použitie valacikloviru na profylaxiu pacientov po transplantácii by sa však malo obmedziť na transplantáciu solídneho orgánu.

Výbor CHMP schválil nasledujúce znenie:

„Valtrex je indikovaný na profylaxiu infekcie a ochorenia spôsobenej cytomegalovírusom po transplantácii solídneho orgánu v prípade dospelých a dospievajúcich.”

Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pokiaľ ide o časť 4.2, medzi členskými štátmi bol nesúlad. Niektoré členské štáty odporúčajú v špecifických situáciách vyššiu dávku ako iné členské štáty.

Herpes labialis

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh získal v niektorých členských štátoch schválenie na používanie valacikloviru vo vyššej dávke a kratšiu (2 g dvakrát denne počas jedného dňa) liečbu herpesu labialis (odporúčanie Medzinárodného fóra na liečbu herpesu (IHMF) pre klinickú prax [Gilbert, 2007]).

Výbor CHMP usúdil, že herpes labialis by nemal tvoriť špecifickú indikáciu pre liečbu, ale v tejto časti by sa malo uviesť dávkovanie v prípade herpesu labialis. Hlásenia z uvedenej štúdie dokazujú, že pri dvojdnovom užívaní sa nepozoroval ďalší klinický prínos v porovnaní s jednodennou liečbou (Spruance, 2003). Jednodenný režim valacikloviru však pacientom ponúka pohodlnú dávkovaciu alternatívu v porovnaní s dostupnými lokálnymi terapiami a dlhodobějšími režimami acikloviru a valacikloviru. janz

Výbor CHMP schválil tot znenie: *„Na herpes labialis (opar na perách) je valaciklovir 2000 mg dvakrát denne počas jedného dňa účinnou liečbou v prípade dospelých a dospievajúcich. Druhá dávka by sa mala podať asi 12 hodín (najskôr po 6 hodinách) po prvej dávke.”*

Narušenie funkcie obličiek

Niektoré členské štáty na základe signálov týkajúcich sa bezpečnosti revidovali odporúčania pre dávkovanie v prípade pacientov s *narušenou funkciou obličiek* pri liečbe pásového oparu.

Výbor CHMP navrhol znížiť dávky v prípade narušenej funkcie obličiek, ale držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol toho názoru, že výroky o bezpečnom používaní lieku v prípade starších

pacientov a pacientov s narušenou funkciou obličiek, o zabezpečení adekvátnej hydratácie a dodržiavaní zníženia odporúčaného dávkovania v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek sú adekvátne a vhodné.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež uviedol, že kľúčové štúdie skúmajúce valaciklovir pri liečbe infekcií v dôsledku vírusu HSV a VZV a pri supresii rekurencií ochorení spôsobených vírusom HSV zahŕňali kritériá pre prijatie do štúdie, ktoré vylúčili väčšinu jedincov s výrazne narušenou funkciou obličiek. Tieto kritériá boli v štúdiách rôzne, ale vylúčili jedincov so sérovým kreatinínom väčším ako je horný limit normálu ($\text{Skr} > \text{ULN}$), $\text{Skr} > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), alebo s klírensom kreatinínu nižším ako 35 ml/min . Tieto údaje preto neboli vhodné pre analýzy účinnosti a bezpečnosti v prípade podskupín.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh neuviedol žiadne údaje naznačujúce, že pacienti s narušenou funkciou obličiek majú zmenený vzťah farmakokinetiky a farmakodynamiky v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, takže by potrebovali vyššiu expozíciu acikloviru na dosiahnutie porovnateľného účinku liečby.

Účinnosť rôznych dávok valacikloviru v prípade pacientov s podobným stupňom funkcie obličiek sa teda nemohla porovnávať.

Výbor CHMP dospel k záveru, že nie sú dostupné údaje naznačujúce, že pacienti s narušenou funkciou obličiek potrebujú vyššiu expozíciu na dosiahnutie liečebného účinku. Výbor CHMP v tomto prípade odporučil hranicu 10 ml/min . (vedie k odhadnutej expozícii 39-63 pri $<10 \text{ ml/min}$., a 43-77 pri CLkr $10\text{-}30 \text{ ml/min}$.).

Výbor CHMP v prípade narušenia funkcie obličiek schválil znížené dávkovanie.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby ďalej diskutoval o navrhutej úprave dávky v prípade *narušenia funkcie obličiek* pri jednodennej liečbe *herpesu labialis*. Dávka sa znížila o 50 % už pri CLkrea $30\text{-}49 \text{ ml/min}$., kým v prípade infekcií zapríčinených vírusom ovčích kiahní a oparu, pri ktorých sa používa normálna dávka asi v rovnakom rozsahu, ako je navrhnuté pre *herpes labialis*, sa dávka znížila o 33 % pri CLkrea $30\text{-}49 \text{ ml/min}$.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil odôvodnenie úpravy dávkovania pri liečbe herpesu labialis v prípade jedincov s narušenou funkciou obličiek. Na podporu používania valacikloviru pri liečbe oparu na perách (herpes labialis) boli opísané dve randomizované, dvojito zaslepené štúdie kontrolované placebom, skúmajúce bezpečnosť a účinnosť. Odhady klírensu kreatinínu v týchto dvoch štúdiách a typoch liečby boli podobné.

Voľba dávkovania pre liečbu oparu na perách bola založená na podávaní valacikloviru vo vysokej dávke pri začiatkových príznakoch, pričom plazmatické koncentrácie mali prevýšiť IC99 *in vitro* na základe hypotézy, že optimálny antivírusový účinok by sa mal dosiahnuť pri vysokej systémovej expozícii v čase, keď vírusová replikácia dočasne prevláda nad imunitnou reakciou hostiteľa. V súlade s tým sa hodnotenie dávkovacích režimov valacikloviru v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek najprv odvodilo tak, aby sa *maximálne koncentrácie acykloviru* (C_{max}) približovali ku koncentráciám pri dávkovaní $2\,000 \text{ mg}$ dvakrát denne počas jedného dňa v prípade jedincov s CLkr od 50 do 120 ml/min . Berú sa tiež do úvahy odhady pre celkovú oblasť pod krivkou koncentrácie acikloviru a času (AUC).

Odhady vzťahu medzi farmakokinetikou acikloviru a funkciou obličiek sa získali od jedincov v štúdiách P66-01, P66-02, P66-09 a P66-10, ktorí valaciklovir užívali v dávke $1\,000 \text{ mg}$.

Biologická dostupnosť acikloviru z valacikloviru sa so stúpajúcou dávkou trochu znižuje. Okrem zmenenej farmakokinetiky acikloviru v prípade narušenia funkcie obličiek sa teda pri úpravách dávkovania na základe C_{max} a/alebo AUC musí brať do úvahy aj tento faktor.

Odhady relatívnej biologickej dostupnosti acikloviru z rôznych dávkových úrovní valacikloviru sa na základe výsledkov štúdie P66-09 pokladali za nezávislé od funkcie obličiek.

Pokiaľ ide o navrhnuté režimy pre dávkovanie valacikloviru, predpokladané celkové AUC acikloviru v prípade jedincov so závažne narušenou funkciou obličiek sú vyššie, ako sa predpokladá v prípade jedincov s menej závažne narušenou funkciou obličiek. Hlavné výhrady týkajúce sa bezpečnosti acikloviru sa však týkajú najmä reverzibilného akútneho vplyvu na funkciu obličiek v dôsledku novej kryštalizácie v renálnych tubuloch. Hoci je to zriedkavé, predpokladá sa, že to skôr súvisí s vysokými maximálnymi koncentraciami ako s AUC. Tieto modelové výsledky zvolené pre

predvídanie C_{max} a AUC boli okrem toho konzervatívne na základe predloženia vyšších odhadov v prípade jedincov so závažne narušenou funkciou obličiek. Vzhľadom na to, že sa zdá, že predpokladané maximálne koncentrácie sa v tejto skupine blížia k spodnej hranici rozsahu pre jedincov s CL_{kr} ≥ 50 ml/min. a že sa bude podávať len jedna dávka, bolo predložené ubezpečenie týkajúce sa vhodnosti navrhnutých režimov. Predpokladá sa, že farmakokinetická variabilita (% CV) C_{max} a AUC bude pri rôznych dávkach a stupňoch narušenia funkcie obličiek podobná.

Výbor CHMP poznamenal, že navrhnuté zníženia dávky v prípade narušenia funkcie obličiek pri liečbe herpesu labialis sú trochu odlišné ako zníženia dávky pre iné indikácie, pretože dávka sa už znížila na polovicu pri CL_{krea} 30–49 ml/min. napriek relatívne nízkej dávke. V prípade iných indikácií, keď je normálna dávka v nižšom rozsahu, dávka v prípade narušenia funkcie obličiek sa znižuje až pri CL_{krea} nižšom ako 30 ml/min., pretože pri týchto úrovniach expozície sa predpokladané zvýšenie expozície pri CL_{krea} 30–49 ml/min. nepovažuje za veľké riziko z hľadiska bezpečnosti. Výbor CHMP požiadal o zdôvodnenie navrhnutých dávok pri herpese labialis v dôsledku výhrady, že zníženie dávky už pri CL_{krea} 49 ml/min. by mohlo viesť k nedostatočnej expozícii. Predložené modelové údaje však naznačili, že C_{max} (navrhlo sa, že budú dôležité pre krátkodobú liečbu herpesu labialis) a AUC budú dostatočné pre skupinu s CL_{krea} 30–49 ml/min. Je potrebné pamätať, že toto modelovanie je založené na niektorých nie veľmi silných vzťahoch, napr. na C_{max} ako funkcii klírensu kreatinínu. Vzhľadom na relatívne benígnu indikáciu by však na zníženie potenciálneho rizika z hľadiska bezpečnosti mohol byť vhodný konzervatívny prístup.

Pacienti s narušeným imunitným systémom

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že vyššie dávky valacikloviru sa pri spoločnej indikácii zvyčajne odporúčajú pre dávkovanie v prípade pacientov s narušeným imunitným systémom v porovnaní s imunokompetentnými jedincami.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na požiadanie výboru CHMP prehodnotil použitie valacikloviru pri liečbe pásového oparu v prípade pacientov s narušeným imunitným systémom a preskúmal usmernenia pre liečbu. Francúzske usmernenia odporúčajú valaciklovir 1 000 mg trikrát denne a pozorné sledovanie [Yeni, 2008]. IDSA (Americká spoločnosť pre infekčné ochorenia) odporúča valaciklovir 1 000 mg trikrát denne [Dworkin, 2007], a Európska asociácia pre infekcie v prípade leukémie odporúča rovnaké dávkovanie valacikloviru počas najmenej 7 dní [Styczynski, 2009].

CDC odporúča zaviesť okamžitú antivírusovú liečbu v prípade všetkých pacientov s pásovým oparom so supresiou imunity do 1 týždňa po nástupe vyrážky alebo kedykoľvek pred úplným skôrnutím lézií. Perorálny valaciklovir 1 000 mg trikrát denne počas 7 – 10 dní je odporúčaná liečebná možnosť pri akútnom lokalizovanom dermatomálnom pásovom opare v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV. Ak sú kožné lézie rozsiahle alebo ak je podozrenie na vnútorné lézie, má sa podávať intravenózne aciklovir až do klinického zlepšenia [Balfour, 1983]. Prechod z intravenózneho acikloviru na perorálnu antivírusovú liečbu (na dokončenie liečby trvajúcej 10 – 14 dní) je odôvodnený, keď sa prestali tvoriť nové kožné lézie a príznaky a symptómy vnútornej infekcie spôsobenej vírusom VZV sa zlepšujú [CDC, 2009].

Výbor CHMP schválil toto znenie a dávkovanie 1 000 mg trikrát denne považoval za prijateľné.

Časť 4.3 Kontraindikácie

Niektoré členské štáty majú ďalšiu kontraindikáciu v prípade gravidity a laktácie. Niektoré členské štáty majú ďalšiu kontraindikáciu v prípade vírusovej rezistentných voči acikloviru.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zachoval v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku v rámci EÚ v časti 4.6 výstražný výrok týkajúci sa bezpečného použitia počas gravidity a laktácie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol toho názoru, že použitie valacikloviru v gravidite by nemalo byť kontraindikované.

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, pričom ho posudzoval v súlade s usmerneniami, ktoré sú v súčasnosti platné, presne odzrkadľujúc dostupné údaje.

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh neuvádzať v časti 4.3 výrok o vírusovej rezistencii. Vírusová rezistencia sa líši od stavu, keď sa liek nesmie podávať z dôvodu bezpečnosti a musí sa rozlišovať medzi rizikami týkajúcimi sa bezpečnosti a zníženou účinnosťou. Výbor CHMP schválil tiež kontraindikácie týkajúce sa precitlivosti na aciklovir, valaciclovir alebo zmesí valacicloviru.

Časť 4.6 Gravidita

Úroveň informácií je v členských štátoch rôzna. Bol predložený podobný typ údajov, ale úroveň konkrétnych podrobností je značne premenlivá. V odporúčaní na použitie sú tiež rozdiely.

Posúdenie prínosu a rizika použitia valacicloviru v konkrétnych indikáciách a v prípade konkrétnych jednotlivých gravidných alebo dojčiacich žien spadá do kompetencie ošetrojúceho lekára.

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby sa v tejto časti uviedlo, že valaciclovir sa má v gravidite používať len vtedy, keď potenciálny prínos liečby prevýši potenciálne riziká.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh urobil na požiadanie prehľad dostupných informácií od uzavretia registra gravidít. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež vyhodnotil hlásenia o gravidite a o výsledkoch gravidity dostupných v databáze celosvetovej klinickej bezpečnosti držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh. Rozsah expozície v tejto skupine pacientov je ťažké kvantifikovať. Analýza publikovanej literatúry nepreukázala žiadne nové významné výhrady týkajúce sa bezpečnosti dojčiat alebo matiek. Významný pomer vrodených anomálií opísaných v týchto článkoch sa zhodoval so známymi nežiaducimi účinkami vnútromaternicovej infekcie spôsobenej cytomegalovírusom na plod.

Výbor CHMP považoval tento nový návrh za prijateľný. Odporučili sa však menšie zmeny v texte, napríklad kvantifikácia množstva získaných skúseností s valaciclovírom a aciklovírom v gravidite (určené ako obmedzené alebo stredné) a na ilustráciu dostupných údajov sa uviedli historické zodpovedajúce počty zo záverečnej správy zo štúdie registra gravidít.

Časť 4.8 Nežiaduce účinky

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby odôvodnil všetky navrhnuté frekvencie a aby spolu s adekvátnymi podpornými údajmi predložil revidovanú časť 4.8 v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol požiadaný, aby posúdil nežiaduce udalosti bez ohľadu na štatistickú významnosť.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v súlade s tým revidoval časť 4.8. Pokiaľ ide o nežiaduce udalosti zo spontánnych hlásení, frekvencia sa na požiadanie bude uvádzať ako „neznáma“. Pokiaľ ide o nežiaduce udalosti zistené v klinických štúdiách, kategória frekvencií bola priradená na základe celkovej frekvencie pozorovanej v klinických štúdiách.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol na požiadanie v časti 4.8 úvodný výrok objasňujúci veľkosť/expozíciu vzorky z klinických štúdií. Veľkosť vzorky z databázy klinických štúdií je založená na spoločných údajoch z kľúčových štúdií skúmajúcich valaciclovir pre 4 rôzne indikácie. Tieto štúdie boli vybrané ako najreprezentatívnejšie z profilu bezpečnosti produktu pre celkovú populáciu vystavenú valaciclovíru a zahŕňajú približne 5 855 jedincov. Týchto 5 855 jedincov bolo zaradených do skupín: liečba pásového oparu (n=967); liečba genitálneho herpesu (n=1 160 vysoká dávka a n=1 203 nízka dávka); supresia genitálneho herpesu (n=1 009 vysoká dávka a n=269 nízka dávka); liečba oparu na perách (n=609 vysoká dávka a n=638 nízka dávka).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na požiadanie prepočítal kategórie frekvencií nežiaducich reakcií pre tieto reakcie zistené z údajov v období po uvedení lieku na trh, pričom vzal do úvahy revidované usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh objasnil, že na prepočet frekvencií nežiaducich reakcií zistených v období po uvedení lieku na trh sa použila databáza klinických štúdií zložená zo spoločných údajov klinických štúdií pre štyri uvedené indikácie. Výber štúdií uvedených v tejto databáze klinických štúdií odzrkadľuje profil bezpečnosti produktu pre celkovú populáciu vystavenú valaciclovíru.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil v tabuľke dokumentovaných odpovedí prepočítané frekvencie nežiaducich reakcií pre nežiaduce reakcie zistené v období po uvedení lieku na trh, a podporné analýzy. V situáciách, keď bol v štúdiách rozdielny výskyt, sa použil najkonzervatívnejší prístup, t. j. kategória frekvencií bola založená na vyššom výskyte.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby poskytol odhad frekvencie rezistencie v prípade imunokompetentných pacientov a pacientov s narušeným imunitným systémom v klinických štúdiách, aby bol uvedený vzhľadom na údaje z obdobia po uvedení lieku na trh. Rozšírenie vírusu HSV rezistentného voči acikloviru ostalo nízke a stabilné napriek stále častejšiemu klinickému používaniu antivírusových liekov proti herpetickým vírusom počas takmer troch desaťročí. Jedinečná kombinácia faktorov spojených s vírusom, hostiteľom a liekom vysvetľuje, prečo rezistencia nevznikla v celkovej populácii a tiež prečo nie je pravdepodobné, že použitie valacikloviru zvýši rozšírenie vírusu HSV rezistentného voči acikloviru.

Rezistencia vírusu HSV voči acikloviru a aktívny metabolit valacikloviru určený testom redukcie povlaku sa stanovili v prípade menej ako 1 % imunokompetentných jedincov a približne v prípade 5 – 6 % jedincov s narušeným imunitným systémom. Tieto údaje poskytujú dôveru, že možnosť vzniku rezistencie nezmenšuje stanovený profil prínosu a rizika valacikloviru.

Výskyt rezistencie voči acikloviru je stabilný, nezmenil sa za takmer tri desaťročia, počas ktorých je aciklovir dostupný, a neodlišuje sa v prípade liečených pacientov a neliečených jedincov.

Výbor CHMP dospel k záveru, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil úplný výpočet frekvencie rezistencie v prípade imunokompetentných jedincov a jedincov s narušeným imunitným systémom v klinických štúdiách.

Rozšírenie vírusu HSV rezistentného voči acikloviru sa teda za posledné tri desaťročia výrazne nezmenilo. Rezistencia vírusu HSV v prípade imunokompetentných jedincov je nízka: menej ako 1 %, a v prípade jedincov s imunosupresiou je to ~5 – 6 %, čo sa tiež považuje za nízku rezistenciu. Tieto pozorovania podporujú bezpečnosť liečby vírusu HSV v oboch skupinách, hoci by sa stále mala sledovať možnosť zvyšujúcej sa rezistencie.

Časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP schválil v tejto časti uvedenie odkazu na valaciklovir na zníženie rizika prenosu genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných dospelých, keď sa podáva ako supresívna liečba a kombinuje sa s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami.

Úspešnosť chemoterapie alebo transplantácie je veľmi často narušená infekciou počas imunosupresie po reaktivácii latentných vírusov v dôsledku liečby alebo operácie (Bustamante, 1991; Houghland, 2001).

Výbor CHMP poznamenal, že štúdie podporujúce bezpečné a účinné používanie valacikloviru sa uskutočnili len v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV a väčšinou v prípade pacientov bez závažného vyčerpania buniek CD4. Valaciklovir však prejavil účinnosť pri liečbe herpesu labialis (opar na perách), mukozitídy v dôsledku chemoterapie alebo rádioterapie, reaktivácii vírusu HSV pri výskyte na povrchu tváre a pri liečbe herpesu gladiatorum.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby posúdil všetky ďalšie časti vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku v rámci EÚ a aby navrhol vhodné zmeny v texte, kde sú odlišnosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizáciu súhrnov charakteristických vlastností lieku pre valaciklovir, pričom vzal do úvahy všetky farmaceutické formy a všetky dávkovania, ktoré sú v súčasnosti schválené najmenej v jednom európskom členskom štáte. Bola predložená konkrétna dokumentácia zohľadňujúca aktualizované údaje.

Výbor CHMP považoval odpovede a odôvodnenie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, za uspokojivé.

Na požiadanie držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa tiež harmonizoval modul kvality.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALÉ A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie lieku na trh, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III pre liek Valtrex a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OBAL LIEKU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety
Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety
Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 1 000 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid, čo zodpovedá 250 mg valacikloviru.
Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid, čo zodpovedá 500 mg valacikloviru.
Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid, čo zodpovedá 1 000 mg valacikloviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

250 mg tableta

Biela, bikonvexná, podlhovastá tableta s bielym až sivobielym jadrom, označená „GX CE7“ modrým atramentom na jednej strane.

500 mg tableta

Biela, bikonvexná, podlhovastá tableta s bielym až sivobielym jadrom, s vyrytým „GX CF1“ na jednej strane.

1 000 mg tableta

Biela, bikonvexná, podlhovastá tableta s bielym až sivobielym jadrom, s čiastočnou deliacou ryhou na oboch stranách a označená „GX CF2“ modrým atramentom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV) - herpes zoster

Valtrex je indikovaný na liečbu herpes zoster (pásového oparu) a oftalmického zosteru u imunokompetentných dospelých pacientov (pozri časť 4.4).

Valtrex je indikovaný na liečbu herpes zoster u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou imunosupresiou (pozri časť 4.4).

Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex (HSV)

Valtrex je indikovaný

- na liečbu a supresiu infekcií kože a slizníc vyvolaných HSV zahŕňajúcich
 - liečbu primárneho genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich, a u dospelých s oslabeným imunitným systémom
 - liečbu recidivujúceho genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich, a u dospelých s oslabeným imunitným systémom

- supresiu recidivujúceho genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých a dospievajúcich, a u dospelých s oslabeným imunitným systémom

- liečbu a supresiu recidivujúcich očných infekcií vyvolaných HSV (pozri časť 4.4).

Klinické štúdie sa vykonali s pacientmi infikovanými HSV, ktorí boli imunokompromitovaní v dôsledku HIV infekcie (pozri časť 5.1).

Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV):

Valtrex je indikovaný na profylaxiu infekcie a ochorenia vyvolaných CMV po transplantácii orgánu u dospelých a dospievajúcich (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV) - herpes zoster a oftalmický zoster

Pacientom sa má odporučiť, aby liečbu začali čo najskôr po stanovení diagnózy pásového oparu. K dispozícii nie sú údaje o začatí liečby po viac než 72 hodinách od nástupu vyrážky pásového oparu.

Imunokompetentní dospelí

Dávka pre imunokompetentných pacientov je 1 000 mg trikrát denne počas siedmich dní (celková denná dávka 3000 mg). Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie).

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Dávka pre pacientov s oslabeným imunitným systémom je 1 000 mg trikrát denne počas minimálne siedmich dní (celková denná dávka 3000 mg) a 2 dni po schrástavení lézií. Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie).

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa odporúča protivírusová liečba v priebehu jedného týždňa od tvorby pluzgiera alebo kedykoľvek pred úplným schrástavením lézií.

Liečba infekcií vyvolaných vírusom herpes simplex (HSV) u dospelých a dospievajúcich (≥ 12 rokov)

Imunokompetentní dospelí a dospievajúci (≥ 12 rokov)

Dávka Valtrexu je 500 mg, ktorá sa má užívať dvakrát denne (celková denná dávka 1000 mg). Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie).

Pri recidivujúcich epizódach má liečba trvať tri až päť dní. Pri primárnych epizódach, ktoré môžu byť závažnejšie, možno liečbu predĺžiť na desať dní. S podávaním lieku sa má začať čo najskôr. Pri recidivujúcich epizódach infekcie vírusom herpes simplex je ideálne podať liek už v prodromálnom období alebo bezprostredne po objavení sa prvých prejavov alebo symptómov. Valtrex môže zabrániť vývoju lézií, ak sa užije pri prvých prejavoch a symptómoch recidívy infekcie vyvolanej HSV.

Herpes labialis

2000 mg valacikloviru dvakrát denne počas jedného dňa je účinná liečba herpes labialis (opar na perách) u dospelých a dospievajúcich. Druhá dávka sa má užiť približne po 12 hodinách (nie skôr ako po 6 hodinách) od užitia prvej dávky. Táto dávka sa má znížiť podľa klirensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie).

Pri použití tejto dávkovacej schémy liečba nemá prekročiť jeden deň, keďže sa preukázalo, že to neprinesie dodatočný klinický prínos. Liečba sa má začať pri najskoršom príznaku oparu na perách (napr. pri štipaní, svrbení alebo pálení).

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Na liečbu infekcie vírusom herpes simplex u dospelých s oslabeným imunitným systémom je dávkovanie 1 000 mg dvakrát denne počas minimálne 5 dní, po vyhodnotení závažnosti klinického

stavu a imunologického stavu pacienta. Pri iníciaľných epizódach, ktoré môžu byť závažnejšie, možno liečbu predĺžiť až na 10 dní. Liečba sa má začať čo najskôr. Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie). Pre maximálny klinický prínos sa má liečba začať v priebehu 48 hodín. Odporúča sa prísna kontrola vývoja lézií.

Supresia recidív infekcií vyvolaných vírusom herpes simplex (HSV) u dospelých a dospievajúcich (≥ 12 rokov)

Imunokompetentní dospelí a dospievajúci (≥ 12 rokov)

Dávka Valtrexu je 500 mg, ktorá sa má užívať jedenkrát denne. Niektorí pacienti s veľmi častými recidívami (≥ 10/rok bez liečby) môžu mať dodatočný prínos z toho, že budú dennú dávku 500 mg užívať rozdelenú do dvoch dávok (250 mg dvakrát denne). Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie). Po 6 až 12 mesiacoch liečby sa má vykonať opätovné prehodnotenie liečby.

Dospelí s oslabeným imunitným systémom

Dávka Valtrexu je 500 mg dvakrát denne. Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie). Po 6 až 12 mesiacoch liečby sa má vykonať opätovné prehodnotenie liečby.

Profylaxia infekcie a ochorenia vyvolaných cytomegalovírusom (CMV) u dospelých a dospievajúcich (≥ 12 rokov)

Dávkovanie Valtrexu je 2000 mg štyrikrát denne, má sa nasadiť čo najskôr po transplantácii. Táto dávka sa má znížiť podľa klírensu kreatinínu (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie).

Dĺžka liečby bude zvyčajne 90 dní, no u vysokorizikových pacientov ju možno bude potrebné predĺžiť.

Špeciálne skupiny pacientov

Deti

Účinnosť Valtrexu u detí do 12 rokov sa nehodnotila.

Starší pacienti

U starších pacientov sa musí zohľadniť možnosť poškodenia funkcie obličiek a podľa toho sa má upraviť dávka (pozri Poškodenie funkcie obličiek nižšie). Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Poškodenie funkcie obličiek

Pri podávaní Valtrexu pacientom s poškodením funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa má dávka Valtrexu znížiť tak, ako je uvedené v Tabuľke 1 nižšie.

U pacientov s občasnou hemodialýzou sa má dávka Valtrexu podať po vykonaní hemodialýzy. Klírens kreatinínu sa má často sledovať, najmä počas obdobia, keď sa funkcia obličiek rýchlo mení, napr. bezprostredne po transplantácii obličky alebo implantácii štepu. Dávkovanie Valtrexu sa má primerane upraviť.

Poškodenie funkcie pečene

Štúdie s dospelými pacientmi s dávkou 1 000 mg valacikloviru ukazujú, že u pacientov s miernou alebo stredne závažnou cirhózou (so zachovanou syntetickou funkciou pečene) nie je potrebná úprava dávkovania. Farmakokinetické údaje u dospelých pacientov s pokročilou cirhózou (s poruchou syntetickej funkcie pečene a preukázaným portosystémovým skratom) nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania; klinické skúsenosti sú však obmedzené. Vyššie dávky (4 000 mg alebo vyššie denné dávky), pozri časť 4.4.

Tabuľka 1: ÚPRAVA DÁVKOVANIA PRI POŠKODENEJ FUNKCII OBLIČIEK

Terapeutická indikácia	Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie valacikloviru ^a
Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster (VZV)		
<i>Liečba herpes zoster (pásového oparu) u imunokompetentných dospelých a u dospelých s oslabeným imunitným systémom</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 10	1 000 mg trikrát denne 1 000 mg dvakrát denne 1 000 mg jedenkrát denne 500 mg jedenkrát denne
Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex (HSV)		
<i>Liečba infekcií vyvolaných vírusom HSV</i>		
- imunokompetentní dospelí a dospelávajúci	≥ 30 < 30	500 mg dvakrát denne 500 mg jedenkrát denne
- dospelí s oslabeným imunitným systémom	≥ 30 < 30	1 000 mg dvakrát denne 1 000 mg jedenkrát denne
<i>Liečba herpes labialis (opar na perách) u imunokompetentných dospelých a dospelávajúcich (alternatívna 1-dňová schéma)</i>	≥ 50 30 až 49 10 až 29 < 10	2 000 mg dvakrát denne jeden deň 1 000 mg dvakrát denne jeden deň 500 mg dvakrát denne jeden deň 500 mg jednorazová dávka
<i>Supresia (prevencia) infekcie vyvolanej vírusom HSV</i>		
- imunokompetentní dospelí a dospelávajúci	≥ 30 < 30	500 mg jedenkrát denne ^b 250 mg jedenkrát denne
- dospelí s oslabeným imunitným systémom	≥ 30 < 30	500 mg dvakrát denne 500 mg jedenkrát denne
Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV)		
<i>Profylaxia infekcií vyvolaných CMV u príjemcov s transplantovaným solídny orgánom u dospelých a dospelávajúcich</i>	≥ 75 50 až < 75 25 až < 50 10 až < 25 < 10 alebo pri dialýze	2 000 mg štyrikrát denne 1 500 mg štyrikrát denne 1 500 mg trikrát denne 1 500 mg dvakrát denne 1500 mg jedenkrát denne

^a U pacientov s občasou hemodialýzou sa má dávka podať po dialýze v dialyzačné dni.

^b Na supresiu infekcie HSV u imunokompetentných jedincov s anamnézou ≥ 10 recidív/rok sa môžu dosiahnuť lepšie výsledky pri užívaní 250 mg dvakrát denne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na valaciklovir a aciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stav hydratácie

U pacientov, ktorí majú riziko dehydratácie, najmä u starších pacientov, sa má dbať na zaistenie dostatočného príjmu tekutín.

Použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek a u starších pacientov

Aciklovir sa vylučuje renálnym klírensom, a preto sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek musí znížiť dávka valacikloviru (pozri časť 4.2). U starších pacientov existuje pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, a preto sa v tejto skupine pacientov musí zväžiť potreba zníženia dávky. Starší pacienti aj pacienti s poškodením funkcie obličiek majú zvýšené riziko vývoja neurologických nežiaducich účinkov a majú sa prísne sledovať z dôvodu znakov týchto účinkov. V hlásených prípadoch boli tieto reakcie po prerušení liečby zvyčajne reverzibilné (pozri časť 4.8).

Použitie vyšších dávok valacikloviru pri poškodenej funkcii pečene a s transplantáciou pečene

O používaní vyšších dávok valacikloviru (4 000 mg alebo vyššie denné dávky) u pacientov s ochorením pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Špecifické štúdie s valaciklovirom sa u pacientov s transplantáciou pečene neuskutočnili, a preto je potrebná opatrnosť ak sa týmto pacientom podávajú denné dávky vyššie než 4000 mg.

Použitie na liečbu oparu

Klinická odpoveď sa má starostlivo monitorovať, osobitne u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Ak sa odpoveď na perorálnu liečbu považuje za nedostatočnú má sa zväžiť podanie intravenózneho protívirusovej liečby.

Pacienti s komplikovaným herpes zoster, t.j. tí, ktorí majú viscerálne prejavy, diseminovaný opar, motorické neuropatie, encefalitídu a cerebrovaskulárne komplikácie sa majú liečiť intravenóznou protívirusovou liečbou.

Ďalej pacienti s oslabeným imunitným systémom s oftalmickým zosterom alebo tí, ktorí majú vysoké riziko diseminácie ochorenia a známky viscerálnych prejavov sa majú liečiť intravenóznou protívirusovou liečbou.

Prenos genitálneho herpesu

Pacientom sa má odporučiť, aby sa vyhli pohlavnému styku v prítomnosti symptómov dokonca aj vtedy ak sa začala protívirusová liečba. Počas supresívnej liečby antivirotikami je frekvencia šírenia vírusu významne znížená. Riziko prenosu je však vždy možné. Z tohto dôvodu sa okrem liečby valaciklovirom odporúča, aby pacienti používali zásady bezpečného pohlavného styku.

Použitie pri očných infekciách vyvolaných HSV

U týchto pacientov sa má starostlivo monitorovať klinická odpoveď. Ak je odpoveď na perorálnu liečbu pravdepodobne nedostatočná má sa zväžiť podanie intravenózneho protívirusovej liečby.

Použitie pri infekciách vyvolaných CMV

Údaje účinnosti valacikloviru u pacientov po transplantácii (~200) s vysokým rizikom ochorenia CMV (napr. darca pozitívny na CMV/príjemca negatívny na CMV alebo pri použití indukčnej liečby antitymocytovým globulínom) ukázali, že valaciklovir sa má použiť len u tých pacientov, kde bezpečnostné hľadiská zamedzujú použitie valgancikloviru alebo gancikloviru.

Vysoké dávky valacikloviru, ktoré sa požadujú na profylaxiu CMV môžu spôsobiť častejšie nežiaduce udalosti, vrátane abnormalít CNS, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach podávaných na iné indikácie (pozri časť 4.8). Pacienti sa majú starostlivo monitorovať z dôvodu zmien funkcie obličiek a podľa toho upraviť dávku (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia valacikloviru s nefrotoickými liekmi sa má vykonať s opatnosťou najmä u jedincov s poškodením funkcie obličiek a vyžaduje si pravidelnú kontrolu funkcie obličiek. To sa týka súbežného podávania s aminoglykozidmi, zlúčeninami organoplatiny, jódovanými kontrastnými látkami, metotrexátom, pentamidínom, foskarnetom, cyklosporínom a takrolimusom.

Aciklovir sa vylučuje predovšetkým v nezmenenej forme močom prostredníctvom aktívnej renálnej tubulárnej sekrécie. Po podaní 1 000 mg valacicloviru, cimetidín a probenecid znížili renálny klírens acikloviru a zvýšili AUC acikloviru o približne 25 % a 45 %, v danom poradí, prostredníctvom inhibície aktívnej renálnej sekrécie acikloviru. Cimetidín a probenecid užívané spolu s valaciclovirom zvýšili AUC acikloviru o približne 65 %. Iné lieky (zahŕňajúce napr. tenofovir) podávané súbežne, ktoré kompetujú o alebo inhibujú aktívnu tubulárnu sekréciu môžu zvýšiť koncentrácie acikloviru prostredníctvom tohto mechanizmu. Rovnako, podanie valacicloviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liečiv.

U pacientov, ktorí majú vyššie expozície acikloviru z valacicloviru (napr. pri dávkach na liečbu oparu alebo profylaxiu infekcie vyvolanej CMV), sa počas súbežného podávania liečiv, ktoré inhibujú aktívnu renálnu tubulárnu sekréciu vyžaduje opatrnosť.

Preukázali sa zvýšenia plazmatických AUCs acikloviru a neúčinného metabolitu mykofenolátmofetilu, imunosupresíva používaného u pacientov po transplantácii, keď sa tieto liečivá podávali súbežne. U zdravých dobrovoľníkov sa pri súbežnom podávaní valacicloviru a mykofenolátmofetilu nepozorovali zmeny maximálnych koncentrácií alebo AUCs. S používaním tejto kombinácie sú obmedzené klinické skúsenosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Obmedzené množstvo údajov o používaní valacicloviru a stredne veľké množstvo údajov o používaní acikloviru v gravidite je dostupných z registrov gravidít (ktoré majú dokumentované výsledky gravidít žien, ktoré boli vystavené účinku valacicloviru alebo perorálnemu či intravenóznemu acikloviru (aktívneho metabolitu valacicloviru); 111 a 1246 výsledkov (29 a 756 vystavených účinku počas prvého trimestra gravidity, v uvedenom poradí) a skúsenosti po uvedení na trh nepoukazujú na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu valacicloviru (pozri časť 5.3). Valaciclovir sa má používať v gravidite ak možné prínosy liečby prevážia potenciálne riziko.

Laktácia

Aciklovir, hlavný metabolit valacicloviru, sa vylučuje do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach valacicloviru sa však neočakávajú žiadne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat, pretože dávka prijatá dieťaťom je menšia než 2 % terapeutickú dávku intravenózneho acikloviru na liečbu novorodeneckého herpesu (pozri časť 5.2). Valaciclovir sa má počas laktácie používať s opatrnosťou a len vtedy, keď je to klinicky indikované.

Fertilita

Valaciclovir podávaný perorálnou cestou neovplyvnil fertilitu u potkanov. Pri vysokých parenterálnych dávkach acikloviru sa u potkanov a psov pozorovala testikulárna atrofia a aspermatogenéza. Štúdie fertility s valaciclovirom sa nevykonali u ľudí, no u 20 pacientov po 6 mesiacoch dennej liečby so 400 mg až 1 000 mg acikloviru sa nehlásili žiadne zmeny v počte spermií, pohyblivosti a morfológii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje sa má zohľadniť klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov Valtrexu. Škodlivý účinok na takéto činnosti navyše nemožno predvídať na základe farmakologického pôsobenia tohto liečiva.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri minimálnej jednej indikácii u pacientov liečených Valtrexom v klinických skúšaníach boli bolesť hlavy a nevoľnosť. Závažnejšie nežiaduce účinky, ako je

trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm, akútne zlyhanie obličiek a neurologické poruchy sú podrobnejšie popísané v iných častiach súhrnu.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie.

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov sa použili nasledovné kategórie frekvencií:

Veľmi časté	$\geq 1/10$,
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$,
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$,
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$,
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\,000$

Údaje z klinických skúšaní sa použili na priradenie kategórie frekvencií výskytu nežiaducich účinkov, ak v klinických skúšaní existoval dôkaz o súvislosti s valaciklovirom.

Pre nežiaduce účinky identifikované zo skúseností po uvedení lieku na trh, no nepozorovaných v klinických skúšaní, sa použila konzervatívnejšia hodnota hľadiska odhadu („pravidlo tri“) na priradenie kategórie frekvencie výskytu nežiaduceho účinku. Pre nežiaduce účinky identifikované v súvislosti s valaciklovirom zo skúseností po uvedení lieku na trh a pozorovaných v klinických skúšaní sa použila incidencia zo štúdie na priradenie kategórie frekvencie výskytu nežiaduceho účinku. Databáza údajov o nežiaducich účinkoch z klinických skúšaní obsahuje 5855 jedincov vystavených účinku valacikloviru v klinických skúšaní, čo pokrýva početné indikácie (liečba herpes zoster, liečba/supresia genitálneho herpesu a liečba oparu).

Údaje z klinického skúšania

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolest' hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea

Údaje po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Leukopénia, trombocytopénia

Leukopénia sa hlásila najmä u pacientov s oslabeným imunitným systémom.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaxia

Psychické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: Závrat

Menej časté: Zmätenosť, halucinácie, znížené vedomie, tras, nepokoj

Zriedkavé: Ataxia, dyzartria, záchvaty kŕčov, encefalopatia, kóma, psychotické príznaky.

Neurologické poruchy, niekedy závažné, sa môžu spájať s encefalopatiou a zahŕňať zmätenosť, nepokoj, záchvaty kŕčov, halucinácie, kómu. Tieto udalosti sú zvyčajne reverzibilné a zvyčajne sa pozorovali u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo s inými predispozičnými faktormi (pozri časť 4.4). U pacientov po transplantácii orgánu, ktorí užívajú vysoké dávky (8000 mg denne) Valtrexu na profylaxiu infekcie vyvolanej CMV, sa neurologické reakcie vyskytli častejšie v porovnaní s nižšími dávkami používanými na iné indikácie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Vracanie, hnačka
Menej časté: Abdominálny diskomfort

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Reverzibilné zvýšenie hodnôt funkčných vyšetrení pečene (napr. bilirubín, pečeňové enzýmy).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Vyrážky vrátane fotosenzitivity, pruritus
Menej časté: Urtikária
Zriedkavé: Angioedém

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Bolesť obličiek
Zriedkavé: Porucha funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek (najmä u starších pacientov alebo u pacientov s poškodením funkcie obličiek, ktorí užívali vyššie než odporúčané dávky).

Bolesť obličiek môže súvisieť so zlyhaním obličiek.

Hlásila sa aj intratubulárna precipitácia kryštálikov acikloviru v obličkách. Počas liečby sa má zaistiť dostatočný príjem tekutín (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie pre špeciálne skupiny pacientov

U dospelých pacientov s ťažko oslabeným imunitným systémom, najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV, ktorí v klinických štúdiách dlhodobo užívali vysoké dávky (8000 mg denne) valacicloviru, sa hlásili prípady renálnej insuficiencie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie a trombocytopénie (niekedy v kombinácii). Tieto nálezy sa pozorovali aj u pacientov, ktorí mali rovnaké základné alebo sprievodné ochorenie, ale ktorí sa valaciclovírom neliečili.

4.9 Predávkovanie

Symptómy a znaky

U pacientov, ktorí užili nadmernú dávku valacicloviru, sa hlásilo akútne zlyhanie obličiek a neurologické príznaky, vrátane zmätenosti, halucinácií, nepokoja, zníženého vedomia a kómy. Taktiež sa môže vyskytnúť nauzea a vracanie. Je potrebné dbať na to, aby sa predišlo neúmyselnému predávkovaniu. Mnohé z hlásených prípadov zahŕňali pacientov s poškodením funkcie obličiek a starších pacientov, ktorí opakovane užívali nadmerné dávky, pretože sa u nich nevykonalo náležité zníženie dávky.

Liečba

Pacienti sa majú prísne sledovať z dôvodu znakov toxicity. Hemodialýza významne zvyšuje odstraňovanie acikloviru z krvi, a preto sa táto možnosť môže zväžiť pri manažmente udalosti v prípade symptomatického predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05A B11.

Mechanizmus účinku

Valaciclovir je protívirusová látka, L-valínový ester acikloviru. Aciklovir je analóg purínového (guanínového) nukleozidu.

Valaciklovir sa u človeka rýchlo a takmer úplne premieňa na aciklovir a valín, pravdepodobne pôsobením enzýmu nazývaného valaciklovirhydroláza.

Aciklovir je špecifický inhibítor herpetických vírusov, ktorý je *in vitro* účinný proti vírusom Herpes simplex (HSV) typu 1 a typu 2, vírusu Varicella-Zoster (VZV), cytomegalovírusu (CMV), vírusu Epstein-Barrovej (EBV) a proti ľudskému herpetickému vírusu 6 (HHV-6). Po fosforylácii na aktívnu trifosfátovú formu aciklovir inhibuje DNA syntézu herpetických vírusov.

Prvý stupeň fosforylácie si vyžaduje aktivitu vírusovo špecifického enzýmu. V prípade HSV, VZV a EBV je týmto enzýmom vírusová tymidínkináza (TK), ktorá je prítomná len vo vírusom infikovaných bunkách. Pri CMV sa selektivita dosahuje fosforyláciou aspoň čiastočne sprostredkovanou fosfotransferázou, ktorá je produktom génu UL97. Táto požiadavka aktivácie acikloviru vírusovo špecifickým enzýmom do značnej miery vysvetľuje jeho selektivitu.

Dokončenie procesu fosforylácie (t.j. konverziu z monofosfátu na trifosfát) zabezpečujú bunkové kinázy. Aciklovir-trifosfát kompetitívne inhibuje vírusovú DNA polymerázu a zabudovanie tohto nukleozidového analógu vedie k následnému ukončeniu reťazca, k zastaveniu syntézy vírusovej DNA, a tým k zablokovaniu replikácie vírusu.

Farmakodynamické účinky

Rezistencia na aciklovir je obvykle spôsobená fenotypom vírusu s deficitom tymidínkinázy, ktorý vzniká v organizme prirodzeného hostiteľa v dôsledku znevýhodnenia vírusu. Znížená citlivosť na aciklovir bola popísaná ako následok malých zmien buď v tymidínkináze vírusu alebo v DNA polymeráze. Virulencia týchto variantov vírusu sa podobá virulencii divokého typu vírusu.

Monitorovanie klinických izolátov HSV a VZV od pacientov, ktorým sa aciklovir podával terapeuticky alebo profylakticky, odhalilo, že vírus so zníženou citlivosťou na aciklovir sa u imunokompetentného hostiteľa vyskytuje veľmi zriedkavo a iba občas sa zistí u jedincov s ťažko oslabeným imunitným systémom, napr. u pacientov po transplantácii orgánov alebo kostnej drene, u onkologických pacientov liečených chemoterapiou a u ľudí infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).

Klinické štúdie

Infekcie vyvolané vírusom Varicella Zoster

Valtrex urýchľuje odznenie bolesti: u pacientov s bolesťou súvisiacou s oparom skracuje jej trvanie a rozsah, čo zahŕňa akútnu, a u pacientov starších ako 50 rokov, aj postherpetickú neuralgiu. Valtrex znižuje riziko očných komplikácií pri oftalmickom zostere.

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa vo všeobecnosti intravenózna liečba považuje za štandardnú liečbu pásového oparu. Obmedzené údaje však naznačujú klinický prínos valacikloviru v liečbe infekcie VZV (herpes zoster) u niektorých pacientov s oslabeným imunitným systémom vrátane tých, ktorí majú solídny nádor, HIV, autoimunitné ochorenia, lymfóm, leukémiu a transplantáty kmeňových buniek.

Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex

Valaciklovir sa má na infekcie očí vyvolané vírusom HSV podávať v súlade s príslušnými liečebnými postupmi.

Štúdie valacikloviru na liečbu a supresiu genitálneho herpesu sa vykonali u pacientov s koinfekciou HIV/HSV s mediánom počtu CD4 > 100 buniek/mm³. 500 mg valacikloviru dvakrát denne bolo superiórne voči 1000 mg jedenkrát denne na supresiu symptómov recidív. 1000 mg valacikloviru dvakrát denne na liečbu recidív bolo porovnateľných s perorálnou liečbou 200 mg acikloviru päťkrát denne na trvanie epizódy herpesu. Valaciklovir sa neštudoval u pacientov s ťažkou imunodeficienciou.

Účinnosť valacikloviru na liečbu iných kožných infekcií vyvolaných HSV je dokumentovaná. Valaciklovir preukázal účinnosť na liečbu herpes labialis (opar pery), mukozitídu spôsobenú chemoterapiou alebo rádioterapiou, reaktivácia HSV po obnove povrchu tváre a herpes gladiatorum. Na základe historických skúseností s aciklovírom sa zdá, že valaciklovir je rovnako účinný ako aciklovir na liečbu erythema multiforme, herpetického ekzému a herpetickej infekcie na končekoch prstov.

Valaciklovir preukázal zníženie rizika prenosu genitálneho herpesu u imunokompetentných dospelých ak užívali supresívnu liečbu v kombinácii so zásadami bezpečného pohlavného styku. Dvojitozaslepená, placebom kontrolovaná štúdia sa vykonala s 1 484 heterosexuálnymi imunokompetentnými dospelými párami s rozdielnou infekciou HSV-2. Výsledky ukázali významné zníženie rizika prenosu: 75 % (symptomaticky získaný HSV-2), 50 % (so sérokonverziou HSV-2) a 48 % (celkovo získaný HSV-2) po valaciklovire v porovnaní s placebom. Medzi jedincami participujúcimi v pod-štúdii šírenia vírusu, valaciklovir signifikantne znížil šírenie o 73 % v porovnaní s placebom (pozri časť 4.4 pre ďalšie informácie o znížení prenosu).

Infekcie vyvolané cytomegalovírusom (pozri časť 4.4)

Profylaxia CMV valaciklovírom u jedincov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánu (obličku, srdce) sa znížil výskyt akútneho odvrhnutia štep, oportúnnych infekcií a iných infekcií vyvolaných herpetickým vírusom (HSV, VZV). Neexistuje žiadna priama porovnávajúca štúdia voči valgancikloviru, ktorá by pomohla zdefinovať optimálny manažment pacientov po transplantácii solidného orgánu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Valaciklovir je „prodrug“ forma acikloviru. Biologická dostupnosť acikloviru z valacikloviru je asi 3,3- až 5,5-násobne vyššia než tá, ktorá sa historicky pozorovala pri perorálnom aciklovire. Po perorálnom podaní sa valaciklovir veľmi dobre absorbuje a rýchlo a takmer úplne sa premieňa na aciklovir a valín. Táto konverzia je pravdepodobne sprostredkovaná enzýmom izolovaným z ľudskej pečene označovaným ako valaciklovirhydroláza. Biologická dostupnosť acikloviru z 1 000 mg valacikloviru je 54 % a príjem jedla ju neznižuje. Farmakokinetika valacikloviru nie je závislá od dávky. Rýchlosť a rozsah absorpcie sa znižuje so zvyšujúcou sa dávkou, čo má za následok nižšiu než proporcionálny nárast C_{max} v celom rozsahu terapeutickú dávku a zníženú biologickú dostupnosť pri dávkach vyšších ako 500 mg. Farmakokinetické (FK) parametre acikloviru stanovené po jednorazových dávkach 250 až 2 000 mg valacikloviru podaných zdravým jedincom s normálnou funkciou obličiek sú uvedené nižšie.

FK parametre acikloviru		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogramy/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	hodiny (h)	0,75 (0,75-1,5)	1,0 (0,75-2,5)	2,0 (0,75-3,0)	2,0 (1,5-3,0)
AUC	h.mikrogramy/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maximálna koncentrácia; T_{max} = čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie; AUC = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času. Hodnoty C_{max} a AUC ukazujú priemernú ± štandardnú odchýlku. Hodnoty T_{max} ukazujú medián a rozmedzie.

Maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného valacikloviru dosahujú len 4 % hladín acikloviru, dosahujú sa pri mediáne času za 30 až 100 minút po podaní dávky a 3 hodiny po podaní sú na alebo pod hranicou merateľnosti. Po jednorazovom a opakovanom podaní je farmakokinetický profil valacikloviru a acikloviru podobný. Herpes zoster, herpes simplex a infekcia HIV významne nemení farmakokinetiku valacikloviru a acikloviru po perorálnom podaní valacikloviru pri porovnaní u zdravých dospelých jedincov. U pacientov po transplantácii užívajúcich valaciklovir v dávke

2 000 mg 4-krát denne sú maximálne koncentrácie acikloviru podobné alebo vyššie ako u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich rovnakú dávku. Odhadované denné hodnoty AUC sú značne vyššie.

Distribúcia

Väzba valacikloviru na plazmatické bielkoviny je veľmi nízka (15 %). CSF penetrácia, stanovená pomerom CSF/AUC v plazme, nie je závislá od funkcie obličiek a bola asi 25 % pre aciklovir a metabolit 8-OH-ACV a asi 2,5 % pre metabolit CMMG.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa valaciklovir premieňa na aciklovir a *L*-valín prostredníctvom metabolizmu pri prvom prechode črevom a/alebo pečeňou. Aciklovir je v malej miere premieňaný na 9(karboxymetoxy)metylguanín (CMMG) prostredníctvom alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy a na 8-hydroxy-aciklovir (8-OH-ACV) prostredníctvom aldehydoxidázy. Približne 88 % celkovej kombinovanej plazmatickej expozície sa pripisuje acikloviru, 11 % a CMMG 1 % 8-OH-ACV. Valaciklovir ani aciklovir sa nemetabolizujú prostredníctvom enzýmu cytochrómu P450.

Eliminácia

Valaciklovir sa vylučuje močom predovšetkým vo forme acikloviru (viac než 80 % z množstva vylúčeného močom) a metabolitu acikloviru CMMG (asi 14 % z množstva vylúčeného močom). Metabolit 8-OH-ACV sa iba v malom množstve detekoval v moči (< 2 % z množstva vylúčeného močom). V nezmenenej forme sa močom vylúči menej než 1 % podanej dávky valacikloviru. U pacientov s normálnou funkciou obličiek je plazmatický polčas eliminácie acikloviru po jednorazovom aj opakovanom podaní valacikloviru približne 3 hodiny.

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodenie funkcie obličiek

Eliminácia acikloviru súvisí s funkciou obličiek a expozícia acikloviru sa so zvýšeným poškodením funkcie obličiek zvýši. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je priemerný počas eliminácie acikloviru po podaní valacikloviru približne 14 hodín v porovnaní s približne 3 hodinami pri normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Expozícia acikloviru a jeho metabolitov CMMG a 8-OH-ACV v plazme a cerebrospinálnom moku (CSF) sa hodnotila v rovnovážnom stave po opakovanom podávaní valacikloviru u 6 jedincov s normálnou funkciou obličiek (priemerný klírens kreatinínu 111 ml/min, rozsah 91-144 ml/min), ktorí dostávali 2000 mg každých 6 hodín a u 3 jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (priemerný CL_{cr} 26 ml/min, rozsah 17-31 ml/min), ktorí dostávali 1500 mg každých 12 hodín. V plazme aj CSF boli koncentrácie acikloviru, CMMG a 8-OH-ACV v priemere 2, 4 a 5-6-násobne vyššie pri ťažkom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetické údaje naznačujú, že poškodenie funkcie pečene znižuje rýchlosť konverzie valacikloviru na aciklovir no nie rozsah konverzie. Terminálny polčas acikloviru nie je ovplyvnený.

Gravidné ženy

Štúdia farmakokinetiky valacikloviru a acikloviru počas neskoršej fázy gravidity naznačuje, že gravidita neovplyvňuje farmakokinetiku valacikloviru.

Prestup do materského mlieka

Po perorálnom podaní dávky 500 mg valacikloviru sú maximálne koncentrácie (C_{max}) acikloviru v materskom mlieku v rozsahu od 0,5 do 2,3-násobku zodpovedajúcich sérových koncentrácií acikloviru matky. Medián koncentrácie acikloviru v materskom mlieku bol 2,24 mikrogramov/ml

(9,95 mikromól/l). Pri dávke valacikloviru 500 mg dvakrát denne pre matku, by mohla táto hladina vystaviť dojča dennej perorálnej dávke acikloviru približne 0,61 mg/kg/deň. Počas eliminácie acikloviru z materského mlieka bol podobný ako v sére. Nezmenený valaciklovir nebol detekovaný v sére matky, materskom mlieku ani v moči dojčat'a.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Perorálne podávaný valaciklovir neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc potkanov.

Valaciklovir nebol teratogénny u potkanov ani u králikov. Valaciklovir sa takmer úplne metabolizuje na aciklovir. Subkutánne podanie acikloviru v medzinárodne uznávaných testoch nemalo teratogénne účinky na potkanov ani na králikov. V ďalších štúdiách na potkanoch, po subkutánnom podaní dávok, ktoré viedli k plazmatickým hladinám 100 mikrogramov/ml (>10-násobne vyššie než 2000 mg jednorazovej dávky valacikloviru u ľudí s normálnou funkciou obličiek), sa pozorovali abnormality plodu a toxické účinky pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Koloidný oxid kremičitý

Filmový obal

Hypromelóza

Oxid titaničitý

Makrogol

Polysorbát 80 (len 500 a 1 000 mg tablety)

Modrý atrament na tlačenie FT203 obsahujúci brilantovú modrú (E133) (len 250 mg a 1 000 mg tablety)

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

250 mg tablety, 1000 mg tablety

Dva roky

500 mg tablety

Tri roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z polyvinylchloridu/hliníkovej fólie.

250 mg tablety

Balenia so 60 tabletami

500 mg tablety

Balenia s 10, 30, 42, 90 alebo 112 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

1000 mg tablety

Balenia s 21 tabletami

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid čo zodpovedá 250 mg valacikloviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety
60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid čo zodpovedá 500 mg valacikloviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

10 tabliet

30 tabliet

42 tabliet

90 tabliet

112 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 1000 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje valacikloviriumchlorid čo zodpovedá 1 000 mg valacikloviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety
21 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 1000 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Valaciklovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety

Valtrex a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 1 000 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Valaciklovir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Valtrex a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Valtrex
3. Ako užívať Valtrex
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Valtrex
6. Ďalšie informácie

1. Čo je Valtrex a na čo sa používa

Valtrex patrí do skupiny liekov nazývaných antivirotiká. Jeho účinok spočíva v usmrcovaní alebo zabráňovaní rastu vírusov nazývaných herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV) a cytomegalovírus (CMV).

Valtrex sa môže používať na:

- liečbu pásového oparu (u dospelých).
- liečbu infekcií kože a genitálneho herpesu (oparu na pohlavných orgánoch) vyvolaných HSV (u dospelých a mladistvých od 12 rokov). Používa sa aj na zabránenie návratu týchto infekcií.
- liečbu oparov na perách (u dospelých a mladistvých od 12 rokov).
- zabránenie infekcie vyvolanej CMV po transplantáciách orgánov (u dospelých a mladistvých od 12 rokov).
- liečbu a prevenciu HSV infekcie oka.

2. Skôr ako užíjete Valtrex

Neužívajte Valtrex

- keď ste alergický (precitlivенý) na valaciklovir alebo aciklovir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (sú uvedené v časti 6).
- Ak sa Vás to týka, neužívajte Valtrex. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než užíjete Valtrex.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Valtrexu

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než užíjete Valtrex ak:

- máte problémy s obličkami
- máte problémy s pečeňou
- máte viac ako 65 rokov
- máte oslabený imunitný systém

Ak si nie ste istý, či sa Vás vyššie uvedené týka, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než užíjete Valtrex.

Prevenencia prenosu genitálneho herpesu na iných

Ak užívate Valtrex na liečbu alebo na prevenciu (predchádzanie) genitálneho herpesu, alebo ak ste genitálny herpes mali v minulosti, je stále potrebné, aby ste praktizovali bezpečný pohlavný styk, čo zahŕňa používanie prezervatívu. Je to dôležité kvôli tomu, aby ste zabránili prenosu infekcie na iných. Nemali by ste mať pohlavný styk, ak máte vredy alebo pľuzgiere na pohlavných orgánoch.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, vrátane liekov rastlinného pôvodu.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate akékoľvek iné lieky, ktoré ovplyvňujú obličky. Medzi ne patria: aminoglykozidy, zlúčeniny organoplatiny, jódotované kontrastné látky, metotrexát, pentamidín, foskarnet, cyklosporín, takrolimus, cimetidín a probenecid.

Vždy povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi o iných liekoch ak užívate Valtrex na liečbu pásového oparu alebo po transplantácii orgánu.

Tehotenstvo a dojčenie

Valtrex sa zvyčajne neodporúča používať počas tehotenstva. Ak ste tehotná, alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte Valtrex bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Váš lekár zváži, aký prínos má užívanie Valtrexu počas tehotenstva alebo dojčenia pre Vás voči riziku pre Vaše dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Valtrex môže vyvolať vedľajšie účinky, ktoré ovplyvnia Vašu schopnosť viesť vozidlo.

→ Nevedte vozidlo alebo neobsluhujte stroje pokiaľ si nie ste istý, že nie ste ovplyvnený.

3. Ako užívať Valtrex

Vždy užívajte Valtrex presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka, ktorú máte užívať, bude závisieť od dôvodu, prečo Vám lekár Valtrex predpísal. Váš lekár sa s Vami o tom porozpráva.

Liečba pásového oparu

- Zvyčajná dávka je 1 000 mg (jedna 100 mg tableta alebo dve 500 mg tablety) trikrát denne.
- Valtrex máte užívať sedem dní.

Liečba oparov na perách

- Zvyčajná dávka je 2 000 mg (jedna 1000 mg tableta alebo štyri 500 mg tablety) dvakrát denne.
- Druhá dávka sa má užiť 12 hodín (nie skôr ako 6 hodín) po prvej dávke.

- Valtrex máte užívať iba jeden deň (dve dávky).

Liečba infekcií kože a genitálneho herpesu vyvolaných HSV

- Zvyčajná dávka je 500 mg (jedna 500 mg tableta alebo dve 250 mg tablety) dvakrát denne.
- Pri prvom výskyte infekcie máte Valtrex užívať päť dní alebo až 10 dní, ak Vám to povie Váš lekár. Pri opakovanej infekcii liečba zvyčajne trvá 3 - 5 dní.

Pomoc pri zabránení návratu infekcií vyvolaných HSV, ktoré ste už mali

- Zvyčajná dávka je jedna 500 mg tableta jedenkrát denne.
- U niektorých ľudí, ktorým sa infekcie vracajú často, môže byť užitočné užívanie jednej 250 mg tablety dvakrát denne.
- Valtrex máte užívať dovtedy, kým Vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať.

Zabránenie vzniku infekcie vyvolanej CMV (cytomegalovírusom)

- Zvyčajná dávka je 2 000 mg (dve 1000 mg tablety alebo štyri 500 mg tablety) štyrikrát denne.
- Každú dávku máte užívať približne v 6 hodinových odstupoch.
- S užívaním Valtrexu zvyčajne začnete v čo najkratšom čase po operácii.
- Valtrex máte užívať približne 90 dní po operácii, pokým Vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať.

Váš lekár Vám môže upraviť dávku Valtrexu ak:

- máte viac ako 65 rokov
 - máte oslabený imunitný systém
 - máte problémy s obličkami.
- ➔ Ak sa Vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom pred tým, než užíjete Valtrex.

Užívanie tohto lieku

- Tento liek užite ústami.
- Tablety prehltajte celé a zapite pohárom vody.
- Užívajte Valtrex každý deň v rovnaký čas.
- Užívajte Valtrex podľa pokynov Vášho lekára alebo lekárnika.

Ľudia starší ako 65 rokov alebo ľudia, ktorí majú problémy s obličkami

Je veľmi dôležité, aby ste počas užívania Valtrexu počas dňa pravidelne pili vodu. Pomôže to znížiť výskyt vedľajších účinkov, ktoré postihujú obličky alebo nervový systém. Váš lekár Vás bude pozorne sledovať so zameraním sa na prejavy takýchto vedľajších účinkov. Vedľajšie účinky na nervovom systéme môžu zahŕňať pocit zmätenosti alebo telesný nepokoj, alebo pocit nezvyčajnej spavosti alebo ospalosti.

Ak užijete viac Valtrexu, ako máte

Valtrex zvyčajne nie je škodlivý, pokiaľ neužívate príliš veľké dávky počas niekoľkých dní. Ak užijete príliš veľa tabliet Valtrexu, môžete mať pocit nevoľnosti, vracať alebo byť zmentený, nepokojný alebo nezvyčajne ospalý. Ak užijete príliš veľa Valtrexu povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Valtrex

- Ak zabudnete užiť Valtrex, užite ho hneď, ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na užitie Vašej ďalšej dávky, zabudnutú dávku vynechajte.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Valtrex môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Stavy, na ktoré je potrebné si dávať pozor

- závažné alergické reakcie (*anafylaxia*). Sú veľmi zriedkavé u ľudí, ktorí užívajú Valtrex. Náhlý vývoj príznakov zahŕňa:
- očervenenie, svrbivú kožnú vyrážku
- opuch pier, tváre, krku a hrdla, spôsobujúci ťažkosti s dýchaním (*angioedém*)
- pokles krvného tlaku vedúci ku kolapsu.
- ➔ Ak máte alergickú reakciu ukončíte užívanie Valtrexu a okamžite navštívte lekára.

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 ľudí)

- bolesť hlavy

Časté (postihujú až 1 z 10 ľudí)

- pocit nevoľnosti
- závraty
- vracanie
- hnačka
- kožné reakcie po vystavení sa na slnečné svetlo (*fotosenzitivita*).
- rash

Menej časté (postihujú až 1 zo 100 ľudí)

- pocit zmätenosti
- videnie alebo pociťtie vecí, ktoré nie sú (*halucinácie*)
- pocit veľkej ospalivosti
- triaška
- pocit podráždenia (nepokoj)

Tieto vedľajšie účinky na nervovom systéme sa zvyčajne vyskytujú u ľudí, ktorí majú problémy s obličkami, u starších ľudí alebo u pacientov, ktorí majú transplantovaný orgán a denne užívajú vysoké dávky 8 g Valtrexu alebo ešte vyššie dávky. Tieto účinky zvyčajne vymiznú po ukončení liečby Valtrexom alebo po znížení jeho dávky.

Iné menej časté vedľajšie účinky:

- skrátené dýchanie (*dyspnoe*)
- žalúdočné ťažkosti
- vyrážka, niekedy svrbivá, žihľavka (*urtikária*)
- bolesť dolnej časti chrbta (bolesť obličiek)

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu ukázať pri krvných testoch:

- zníženie počtu bielych krviniek (*leukopénia*)
- zníženie počtu *krvných doštičiek*, čo sú bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv (*trombocytopénia*)
- zvýšenie látok, ktoré sa tvoria v pečeni.

Zriedkavé (postihujú až 1 zo 1000 ľudí)

- nestabilita pri chôdzi alebo nedostatočná koordinácia (*ataxia*)
- pomalá, zle zrozumiteľná reč (*dysartria*)
- kŕče (záchvaty kŕčov)
- zmenená funkcia mozgu (*encefalopatia*)
- bezvedomie (*kóma*)
- zmätočné alebo narušené myslenie

Tieto vedľajšie účinky na nervovom systéme sa zvyčajne vyskytujú u ľudí, ktorí majú problémy s obličkami alebo u pacientov, ktorí majú transplantovaný orgán a denne užívajú vysoké dávky 8 gramov Valtrexu alebo ešte vyššie dávky. Tieto účinky zvyčajne vymiznú po ukončení liečby Valtrexom alebo po znížení jeho dávky.

Iné zriedkavé vedľajšie účinky:

- problémy s obličkami, pri ktorých je slabé močenie alebo k močeniu nedochádza.

5. Ako uchovávať Valtrex

- Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Valtrex po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke. Dátum expirácie (Exp.) sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Uchovávať pri teplote do 30 °C.
- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Ďalšie informácie

Čo Valtrex obsahuje

- Liečivo je valaciklovir. Každá tableta obsahuje 250 mg, 500 mg alebo 1000 mg valacikloviru (vo forme valaciklovirchloridu).
- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Povidón
Magneziumstearát
Koloidný oxid kremičitý

Filmový obal

Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol
Polysorbát 80 (len 500 a 1 000 mg tablety)
Modrý atrament na tlačenie FT203 obsahujúci brilantovú modrú (E133) (len 250 a 1 000 mg tablety)
Karnaubský vosk

Ako vyzerajú tablety Valtrexu a obsah balenia

Valtrex tablety sa balia do blistrového balenia z polyvinylchloridu/hliníkovej fólie.

250 mg tablety Valtrexu sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 60 filmom obalených tabliet. Sú biele a na jednej strane označené „GX CE7“.

500 mg tablety Valtrexu sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 10, 30, 42, 90 alebo 112 filmom obalených tabliet. Sú biele a na jednej strane označené „GX CF1“.

1000 mg tablety Valtrexu sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 21 filmom obalených tabliet. Sú biele a na jednej strane označené „GX CF2“.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko, Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Estónsko, Fínsko, Nemecko, Grécko, Island, Írsko, Litva, Lotyšsko, Malta, Nórsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko, Švédsko, Veľká Británia: Valtrex

Francúzsko, Belgicko, Dánsko, Taliansko, Luxembursko, Holandsko: Zelitrex

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]