

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Avstrija	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Avstrija	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Avstrija	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Avstrija	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Avstrija	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Avstrija	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Belgija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Belgija	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Bolgarija	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Ciper	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Češka	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija	Valtrex 500 mg	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Danska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danska	Zelitrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Danska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danska	Zelitrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Danska	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danska	Zelitrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Estonija	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Finska	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Finska	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finska	Valavir	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Finska	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finska	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Francija	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francija	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francija	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Francija	sanofi-aventis Francija 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francija	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Nemčija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemčija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Nemčija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemčija	Valtrex S	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Nemčija	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Nemčija	Valtrex S 250 mg	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Grčija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grčija	Valtrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Grčija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grčija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Grčija	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grčija	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Islandija	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Islandija	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandija	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Irska	GlaxoSmithKline (Irska) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irska	Valtrex 500 mg Film-coated Tablet	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Irska	GlaxoSmithKline (Irska) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irska	Valtrex 250 mg Film-coated Tablet	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Italija	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italija	Zelitrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Italija	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italija	Talavir	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Latvija	GlaxoSmithKline Latvija SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Latvija	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Litva	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Luksemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgija	Zelitrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Nizozemska	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nizozemska	Zelitrex 500 mg	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Nizozemska	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Nizozemska	Zelitrex 250 mg	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Norveška	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norveška	Valtrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Norveška	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norveška	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Norveška	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norveška	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Poljska	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Wellcome de Portugalska, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalska	Valtrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalska	Valavir	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Wellcome de Portugalska, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalska	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugalska	Valavir	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Laboratórios Wellcome de Portugalska, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalska	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coima 2830 Barreiro Portugalska	Valavir	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Romunija	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Slovaška	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovaška	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Slovenija	GSK do.o., Ljubljana Knezov štrdon 90 1001 Ljubljana Slovenija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valtrex	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Virval	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valaciclovir Allen	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valherpes	1000 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Virval	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valaciclovir Allen	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Španija	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Španija	Valherpes	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Švedska	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedska	Valtrex	1 g	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Švedska	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedska	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Švedska	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Švedska	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Velika Britanija	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT	Valtrex	500 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Velika Britanija	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Velika Britanija Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT	Valtrex	250 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA VALTREX IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Valtrex je peroralna tableta, ki vsebuje valaciklovir (VACV), zaestreno predzdravilo antiherpetične spojine aciklovir (ACV).

Aciklovir je močen in selektiven zaviralec številnih herpesvirusov, vključno s povzročitelji bolezni pri človeku: virusom herpes simpleks (HSV), virusom varicella zoster (VZV) in citomegalovirusom (CMV). Aciklovir zavira polimerazo DNA herpesvirusov. Valaciklovir se hitro in skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in L-valin s črevesno in jetrno presnovo prvega prehoda. Valaciklovir zagotovi veliko biološko dostopnost aciklovirja, kar omogoči redkejšo odmerjanje.

Zdravilo Valtrex (in z njim povezana imena) je bilo dano na seznam za usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki ga je pripravila usklajevalna skupina za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirane postopke za zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zgoraj navedenega zdravila (in z njim povezanih imen) je Evropska komisija v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES prijavila uradno napotitev, da se razrešijo razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila v EU. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je dne 20. novembra 2008 sprejel seznam vprašanj ter tri druge sezname nerešenih vprašanj.

Družba GlaxoSmithKline se je strinjala z Evropsko agencijo za zdravila glede uskladitve kakovostnih podatkov CMC (modul 3) v napotitvi po členu 30. Razlike se nanašajo predvsem na poglavja 4.1, 4.2, 4.3 in 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

CHMP je razpravljal o besedilu naslednjih indikacij, pri čemer je upošteval predloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, trenutne različice nacionalno odobrenih navodil za uporabo in strokovno znanje:

- 1 - okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster,
- 2 - okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)
- 3 - okužbe s citomegalovirusom (CMV)

Indikacija 1 – okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Potrjena je bila naslednja indikacija:

„Zdravilo Valtrex je indicirano za zdravljenje herpesa zostra (pasovca) in očesnega zostra pri imunsko kompetentnih odraslih bolnikih.

Zdravilo Valtrex je indicirano za zdravljenje herpesa zostra pri odraslih bolnikih z blago do zmerno imunosupresijo.“

CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se izbriše „*Valtrex skrajša trajanje bolečine ... in postherpetično nevralgijo*“ in ta podatek premakne v poglavje 5.1.

V zvezi s preprečevanjem očesnih zapletov, ki so omenjeni v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v določenih državah članicah, CHMP ugotavlja, da gre za sekundarno korist zdravljenja okužbe z VZV, zato ta del indikacije obravnava izjava v poglavju 5.1.

Indikacija 2 – okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

V zvezi s herpesom simpleks obstajajo razlike med državami članicami glede mesta okužbe in priporočil za zdravljenje, supresijo in preprečevanje.

Zdravljenje HSV

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za dokaz varnosti in učinkovitosti valaciklovirja za zdravljenje HSV vrednotil zdravilo v kliničnem razvojnem programu iz šestih študij, ki so bile osredotočene na genitalni herpes (HSV-2).

V teh študijah so dokazali, da je valaciklovir boljši od placeba in/ali enako učinkovit kot aciklovir pri skrajšanju trajanja epizod, obdobja izločanja virusa in časa do zacetitve lezij.

Supresija HSV za zmanjšanje pojava (ponavljajoče se epizode genitalnega herpesa simpleksa)
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za dokaz učinkovitosti pri supresiji ponovitev genitalnega herpesa predložil dve študiji (123-026 in 123-037). Valaciklovir je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri odložitvi časa do prve ponovitve genitalnega herpesa (Patel, 1997; Reitano, 1998). Nedavna metaanaliza (Lebrun-Vignes, 2007) daje dodatne podporne podatke za to indikacijo.

Supresija genitalnega herpesa za zmanjšanje tveganje prenosa
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za dokaz učinkovitosti supresivnega zdravljenja z valaciklovirjem (500 mg enkrat dnevno) predložil študijo HS2AB3009. CHMP je menil, da se indikacija o profilaksi za prenos genitalnega herpesa z VACV ne more šteti kot samostojna indikacija, ampak se mora pridružiti začetnemu zdravljenju in zdravljenju ponavljajočega se genitalnega herpesa. Ta podatek je vključen v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Zdravljenje in supresija očesnih okužb, povezanih s HSV
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil več študij za presojo učinkovitosti peroralnega aciklovirja za zdravljenje keratitisa zaradi HSV po penetrantni keratoplastiki (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).
Odobreni odmerki temeljijo na primerjalnih ocenah sistemske izpostavljenosti aciklovirju (Weller, 2000). Rezultati Wellerjeve študije so pokazali, da je valaciklovir primerljiv aciklovirju pri preprečevanju herpetičnega keratitisa med dolgoročnim spremljanjem po kirurškem posegu.

CHMP je menil, da so bile predložene le študije omejene velikosti in neznane kakovosti. Poleg tega varnost potencialno visokih intraokularnih koncentracij aciklovirja po uporabi valaciklovirja v okuženem očesu ni bila zadovoljivo obravnavana. CHMP je menil, da je edina očesna uporaba, ki se lahko navede, „zdravljenje očesnega zostra“.
CHMP se je strinjal, da se v poglavje 5.1 vključi sklic na očesni HSV. „Zdravilo Valtrex zmanjša tveganje očesnih zapletov očesnega zostra“.

Labialni herpes (HSV-1)
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo tej predlagani indikaciji predložil dve randomizirani, s placebom nadzorovani študiji (HS230027 in HS0028) [Spruance, 2003], v katerih so presojali učinkovitost in varnost enoodmernega režima VACV 2000 mg dvakrat dnevno 1 dan v primerjavi s placebom. Na osnovi rezultatov teh dveh študij organizacija Mednarodni forum za obvladovanje herpesa (International Herpes Management forum – IHMF) [Gilbert, 2007] priporoča kratkotrajno visookodmerno terapijo za zdravljenje labialnega herpesa kot alternativo drugim odobrenim režimom.
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil več ključnih dokumentov, ki opisujejo študiji HS230027 in HS230028, ter analizo podatkov, ki podpira kratkotrajno visookodmerno zdravljenje imunske kompetentnih mladostnikov in odraslih bolnikov. V dokumentih je vključen tudi klinični pregled z opisom varnosti in učinkovitosti ključnih preskušanj učinkovitosti. CHMP se je strinjal, da je za labialni herpes pri odraslih bolnikih in mladostnikih učinkovito zdravljenje z 2000 mg valaciklovirja dvakrat dnevno en dan.
CHMP je menil, da je labialni herpes obravnavan v indikaciji „Zdravljenje in supresija okužb s HSV na koži in sluznicah“ ter zaključil, da ne zasluži navedbe v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila, čeprav bo odmerjanje za kratki režim omenjeno v poglavju 4.2.

CHMP se je strinjal z odstranitvijo več specifičnih izjav glede indikacij (tj. labialni herpes, očesne okužbe s HSV, zmanjšanje prenosa).

Nekatere indikacije niso bile odobrene v vseh državah članicah. To velja zlasti za *imunsko kompromitirane* bolnike.
Varnost in učinkovitost valaciklovirja za zdravljenje HSV pri imunsko kompromitiranih bolnikih sta bili ovrednoteni v študiji 123-008, vendar je za dokaz učinkovitosti in optimalnega odmerjanja VACV za zdravljenje HSV pri imunsko kompromitiranih bolnikih na voljo malo podatkov.

Supresija HSV pri bolnikih, okuženih s HIV

Študiji 123-007 in HS230018 sta bili opravljeni za presojo varnosti in učinkovitosti valaciclovirja za supresijo ponovitev anogenitalnih epizod HSV pri preiskovancih, okuženih s HIV (Conant, 2002).

CHMP je potrdil naslednje besedilo za zdravljenje okužb z virusom herpes simpleks:

„Zdravilo Valtrex je indicirano

- *za zdravljenje in supresijo okužb s HSV na koži in sluznicah, vključno z*
 - *zdravljenjem prve epizode genitalnega herpesa pri imunsko kompetentnih odraslih bolnikih in mladostnikih ter imunsko kompromitiranih odraslih bolnikih,*
 - *zdravljenjem ponovitev genitalnega herpesa pri imunsko kompetentnih odraslih bolnikih in mladostnikih ter imunsko kompromitiranih odraslih bolnikih,*
 - *supresijo ponovitev genitalnega herpesa pri imunsko kompetentnih odraslih bolnikih in mladostnikih ter imunsko kompromitiranih odraslih bolnikih,*
- *za zdravljenje in supresijo ponovitev očesnih okužb s HSV.*

Indikacija 3 – okužbe s citomegalovirusom (CMV)

Profilaksa citomegalovirusa ni bila odobrena v nekaterih državah članicah.

Citomegalovirus je glavni vzrok z virusi povezanih okvar plodov, vključno z duševno zaostalostjo in gluho, in lahko povzroči hude in smrtno nevarne bolezni pri imunsko kompromitiranih osebah, zlasti pri prejemnikih kostnega mozga ali trdnega organa, imunsko suprimiranih bolnikih in bolnikih s HIV. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je opravil dve študiji za določitev varnosti in učinkovitosti VACV v primerjavi z ACV ali placebom za profilakso okužbe s CMV in bolezni CMV pri prejemnikih trdnega organa.

Prva študija je bila ključno preskušanje (študija 123-012) pri prejemnikih ledvic, druga pa manjše preskušanje (študija 123-031) pri odraslih prejemnikih srca.

V študiji 123-012 rezultati kažejo, da je profilaksa s peroralnim VACV pri prejemnikih ledvic zmanjšala pojavnost bolezni CMV ali zakasnila njen pojav pri seropozitivnih in seronegativnih prejemnikih. Rezultati študije 123-031 so pokazali pomembno razliko v času do pojava antigenemije CMV in podobne zakasnitve akutne zavrnitve ter manj oportunističnih in drugih herpesvirusnih okužb v korist VACV.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo varne uporabe VACV predložil dve študiji (študiji 123-016 in 123-039). Varnostna profila profilaktičnega i.v. zdravljenja z ganciklovirjem in peroralnim zdravljenjem z VACV sta bila primerljiva in oba podobna varnostnemu profilu placeba. Zabeleženi neželeni učinki so bili že navedeni učinki, novih pomembnih varnostnih signalov pa ni bilo odkritih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da ima valaciclovir dokazano učinkovitost pri profilaksi okužb s CMV in bolezni CMV ter da pozitivno vpliva na druge izide, kot sta zavrnitev presadka in oportunistične okužbe.

CHMP je ugotovil, da ta odkritja lahko podprejo dodatni učinek VACV, čeprav tega ni možno obravnavati kot primarno indikacijo za zdravljenje, vendar se lahko doda v poglavje 5.1.

CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom vprašal tudi, če lahko zagotovi, da je razmerje med koristmi in tveganji za valaciclovir podobno valganciklovirju, ki se pogosto uporablja v klinični praksi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v dokaz varnosti in učinkovitosti valaciclovirja za profilakso bolezni CMV po presaditvah predložil štiri randomizirana, kontrolirana klinična preskušanja: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

V Lowancevi študiji so dokazali, da je profilaktično zdravljenje z valaciclovirjem varen in učinkovit način preprečevanja bolezni CMV po presaditvi ledvic.

Rezultati Eganove študije so pokazali, da veliki odmerki valaciclovirja bistveno odložijo pojav antigenemije CMV in pozitivno učinkujejo na čas do okužbe, simptome in bolezen CMV v primerjavi z majhnimi peroralnimi odmerki aciklovirja.

V Ljungmanovi študiji so dokazali, da je valaciclovir znatno učinkovitejši od peroralnega aciklovirja pri zmanjšanju pojavnosti okužbe s CMV ($p < 0,0001$), varnost peroralnega valaciclovirja pa je bila podobna kot pri velikih peroralnih odmerkih aciklovirja.

Avtorji Winstonove študije so zaključili, da je lahko peroralni valaciclovir učinkovita alternativa i.v. ganciklovirju za profilakso bolezni CMV po presaditvi kostnega mozga.

CHMP je ob upoštevanju rezultatov zgoraj omenjenih preskušanj potrdil uporabo valaciclovirja za profilakso okužbe s CMV. Vendar je treba uporabo valaciclovirja za profilakso omejiti na presaditve trdnih organov.

CHMP je potrdil naslednje besedilo:

„Zdravilo Valtrex je indicirano za profilakso okužbe s CMV in bolezni CMV po presaditvi trdnega organa pri odraslih bolnikih in mladostnikih.“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

V poglavju 4.2 so razlike med državami članicami. Nekatere države članice imajo v specifičnih situacijah priporočene večje odmerke kot druge države članice.

Labialni herpes

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v nekaterih državah članicah dosegel odobritev uporabe večjih odmerkov valaciclovirja ter krajše trajanje zdravljenja (2 g dvakrat dnevno en dan) za zdravljenje labialnega herpesa (Priporočilo klinične prakse Mednarodnega foruma za obvladovanje herpesa – Clinical practice recommendation of the International Herpes management Forum (IHMF) [Gilbert, 2007]).

CHMP je menil, da labialni herpes ne sme biti specifična indikacija za zdravljenje, vendar je odmerjanje za labialni herpes mogoče omeniti v tem poglavju. Vključena poročila o študijah so pokazala, da 1-dnevno zdravljenje nima večjih kliničnih koristi od 2-dnevnega zdravljenja (Spruance, 2003). Vendar 1-dnevni režim jemanja valaciclovirja bolniku nudi primerno alternativo odmerjanja v primerjavi z razpoložljivimi topičnimi terapijami in dolgotrajnejšimi režimi aciklovirja in valaciclovirja.

CHMP je potrdil naslednje: *„Za labialni herpes (herpes na ustnici) pri odraslih bolnikih in mladostnikih je učinkovito zdravljenje z 2000 mg valaciclovirja dvakrat dnevno en dan. Drugi odmerki je treba vzeti približno 12 ur po prvem odmerku (vendar ne prej kot v 6 urah).“*

Okvara ledvic

Nekatere države članice so na osnovi varnostnih signalov popravile priporočila za odmerjanje za zdravljenje herpesa zostra pri bolnikih z okvaro ledvic.

CHMP je predlagal zmanjšanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic, vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da so previdnostne izjave glede uporabe pri starostnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ohranjanja zadostne hidracije in upoštevanja priporočenih zmanjšanj odmerkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic zadostne in primerne.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel tudi, da so ključne študije valaciclovirja za zdravljenje okužb s HSV in VZV ter supresijo ponovitev HSV vsebovale vključitveno merilo, ki je izločilo večino preiskovancev s pomembno okvaro delovanja ledvic. Merila so se med študijami razlikovala, vendar so izključila preiskovance, če so imeli raven kreatinina v serumu večjo, kot je zgornja normalna meja ($\text{Scr} > \text{ULN}$), $\text{Scr} > 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), ali če je bil očistek kreatinina manjši od 35 mL/min . Podatki zato niso zadostovali za analizo učinkovitosti in varnosti v podskupinah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni imel podatkov, ki bi kazali, da imajo bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic spremenjeno odvisnost farmakokinetike/farmadinamike v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic in da bi potrebovali večjo izpostavljenost aciklovirju za primerljiv terapevtski učinek.

Zato učinkovitosti različnih odmerkov valaciclovirja pri bolnikih s podobnimi stopnjami ledvične funkcije niso primerjali.

CHMP je menil, da ni podatkov, ki bi kazali, da bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic potrebujejo večjo izpostavitve za doseganje terapevtskega učinka. CHMP je v tem primeru priporočil mejno

vrednost pri 10 ml/min (tako da je ocenjena izpostavljenost 39–63 pri CLcr <10 ml/min in 43–77 pri CLcr 10–30 ml/min).

CHMP se je strinjal z zmanjšanim odmerjanjem pri okvari delovanja ledvic.

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da dodatno pojasni predlagane prilagoditve odmerka pri *okvari delovanja ledvic* v primeru enodnevnega zdravljenja *labialnega herpesa*. Odmerek se zmanjša že za 50 % pri CLcrea 30–49 ml/min, pri okužbah z virusom varicella zoster, za katere je običajni odmerek v približno enakem območju, kot je predlagano za *labialni herpes*, pa se odmerek pri CLcrea 30–49 ml/min zmanjša za 33 %.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil osnovo za prilagoditev odmerka za zdravljenje labialnega herpesa pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic. Opisani sta bili dve randomizirani, dvojno zaslepljeni, s placebom kontrolirani študiji varnosti in učinkovitosti za podporo uporabi valaciklovirja za zdravljenje herpesa na ustnici (labialnega herpesa). Ocene očistka kreatinina so bile podobne med zdravljenji in med obema študijama.

Izbira odmerka za zdravljenje herpesa na ustnici je temeljila na uporabi velikih odmerkov valaciklovirja v prodromalni fazi s ciljnim koncentracijami v plazmi, ki presegajo *in vitro* vrednost IC99, na osnovi hipoteze, da se bo optimalni protivirusni učinek dosegel z visoko sistemsko izpostavljenostjo v času, ko razmnoževanje virusa začasno prevladuje nad imunskim odzivom gostitelja. V skladu s tem so bile presoje režimov odmerjanja valaciklovirja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic primarno izpeljane tako, da naj bi se *najvišje koncentracije aciklovirja* (Cmax) približale tistim iz odmerjanja 2000 mg dvakrat dnevno en dan pri osebah s CLcr od 50 do 120 mL/min. Upoštevali so tudi ocene za skupno površino pod krivuljo koncentracije aciklovirja v odvisnosti od časa (AUC).

Ocene povezav med farmakokinetiko aciklovirja in ledvično funkcijo so bile pridobljene iz preiskovancev v študijah P66-01, P66-02, P66-09 in P66-10, ki so prejeli odmerke 1000 mg valaciklovirja.

Biološka razpoložljivost aciklovirja iz valaciklovirja se nekoliko zmanjša s povečevanjem odmerka. Zato je treba ta faktor upoštevati pri spremenjenih farmakokinetiki aciklovirja pri zmanjšanem delovanju ledvic in tudi pri razvoju prilagoditev odmerka na osnovi Cmax in/ali AUC.

Na osnovi rezultatov študije P66-09 je bilo predpostavljeno, da so ocene relativne biološke razpoložljivosti aciklovirja iz različnih ravni odmerkov valaciklovirja neodvisne od ledvične funkcije. Za predlagane režime odmerjanja valaciklovirja so napovedane skupne vrednosti AUC aciklovirja za osebe s hudo okvarjenim delovanjem ledvic večje od tistih, ki so pričakovane za osebe z manj okvarjenim delovanjem ledvic. Vendar se primarni varnostni zadržki za aciklovir prvotno nanašajo na reverzibilne akutne učinke na ledvično funkcijo zaradi možnosti kristalizacije v ledvičnih tubulih. Čeprav je to redko, naj bi bilo povezano z visokimi vrhovi koncentracij in ne z vrednostjo AUC. Poleg tega so bili rezultati modela za napovedi vrednosti Cmax in AUC konzervativni z vidika podajanja visokih ocen za osebe s hudo okvarjenim delovanjem ledvic. Glede na to, da so očitno pričakovane najvišje koncentracije v tej skupini blizu spodnji meji razpona za osebe s CLcr ≥ 50 mL/min in da se daje samo en odmerek, je to zagotovilo ustreznosti predlaganih režimov. Pričakuje se, da je farmakokinetična variabilnost (KV %) v vrednostih Cmax in AUC podobna za različne odmerke in stopnje okvare delovanja ledvic.

CHMP je ugotovil, da so predlagana zmanjšanja odmerkov za zdravljenje labialnega herpesa v primeru okvarjenega delovanja ledvic nekoliko drugačna kot pri drugih indikacijah, ker je odmerek razpolovljen že pri CLcrea 30–49 ml/min kljub relativno majhnemu odmerku. Za druge indikacije, kjer je normalni odmerek v nižjem območju, se odmerek zmanjšuje šele, ko je CLcrea pod 30 ml/min, saj se pri teh ravneh izpostavitve pričakovano povečanje izpostavljenosti pri ravni CLcrea 30–49 ml/min ne šteje za veliko varnostno tveganje.

CHMP je prosil za podlago za predlagane odmerke za labialni herpes zaradi zadržka, da zmanjšanje odmerka že pri ravni CLcrea 49 ml/min morda lahko povzroči premajhno izpostavljenost. Vendar predstavljeni modelni podatki kažejo, da bosta vrednosti Cmax (predlagana kot pomembna za kratkotrajno zdravljenje labialnega herpesa) in AUC še vedno zadostni v skupini bolnikov s CLcrea 30–49 ml/min. Upoštevati je treba, da modeliranje temelji na nekaterih manj močnih povezavah, npr.

vrednosti C_{max} v odvisnosti od očistka kreatinina. Kljub temu izgleda, da bo glede na relativno benigno indikacijo konzervativni pristop primeren za zmanjšanje potencialnega varnostnega tveganja.

Imunsko kompromitirani bolniki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da so za iste indikacije pri imunsko kompromitiranih osebah običajno priporočeni večji odmerki valaciklovirja kot za imunsko kompetentne osebe.

Na prošnjo CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pretehtal uporabo valaciklovirja za zdravljenje pasovca pri imunsko kompromitiranih bolnikih ter pregledal priporočila za zdravljenje. Francoska priporočila priporočajo odmerke valaciklovirja 1000 mg 3-krat dnevno s skrbnim spremljanjem [Yeni, 2008]. Organizacija IDSA (Ameriško združenje za infekcijske bolezni – Infectious disease society of America) priporoča odmerke valaciklovirja 1000 mg 3-krat dnevno [Dworkin, 2007], Evropska konferenca za infekcije pri levkemiji (European Conference on Infections in Leukemia) pa priporoča enak odmerek valaciklovirja vsaj 7 dni [Styczynski, 2009]. CDC zagovarja, da je treba pri vseh imunsko suprimiranih bolnikih s pasovcem hitro uvesti protivirusno zdravljenje v 1 tednu od pojava izpuščaja ali kadar koli pred popolnim zakrastenjem lezij. Priporočena možnost zdravljenja za akutni lokalizirani dermatomalni pasovec pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je peroralni odmerek valaciklovirja 1000 mg trikrat dnevno 7–10 dni. Če so kožne lezije obsežne ali če se sumi visceralna vpletenost, je treba uvesti i.v. aciklovir in nadaljevati do očitnega kliničnega izboljšanja [Balfour, 1983]. Prehod iz i.v. aciklovirja na peroralno protivirusno zdravljenje (da bolnik opravi 10–14-dnevno zdravljenje) je smiselno, ko nove kožne lezije ne nastajajo več in se znaki in simptomi visceralne okužbe z VZV izboljšujejo [CDC, 2009]. CHMP je potrdil besedilo in za sprejemljivo štel odmerjanje 1000 mg trikrat dnevno.

Razdelek 4.3 Kontraindikacije

Določene države članice imajo dodatno kontraindikacijo za nosečnost in dojenje. Določene države članice imajo dodatno kontraindikacijo za viruse, odporne proti aciklovirju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v povzetku glavnih značilnosti zdravila, usklajenem za EU, ohranil ustrezno previdnostno izjavo v poglavju 4.6 Nosečnost in dojenje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da se uporaba valaciklovirja v nosečnosti ne bi smela kontraindicirati. CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ker je v skladu s trenutnimi priporočili in ker točno odraža razpoložljive podatke.

CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se v poglavje 4.3 ne vključi izjava o odpornosti virusov. Odpornost virusov ni enaka primeru, ko zdravila ne smemo uporabiti zaradi varnostnih razlogov, zato je treba razlikovati med varnostnimi tveganji in zmanjšano učinkovitostjo.

CHMP je potrdil tudi kontraindikacije v zvezi s preobčutljivostjo za ACV, VACV in formulacije VACV.

Razdelek 4.6 Nosečnost

Raven informacij se razlikuje med državami članicami. Predstavljeni so podobni podatki, vendar se raven podrobnosti zelo razlikuje. Razlikujejo se tudi priporočila za rabo.

Presoja koristi in tveganja uporabe valaciklovirja v specifičnih indikacijah in pri specifičnih posameznih nosečnicah ali doječih materah je v rokah lečečega zdravnika.

CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se v tem poglavju navede, da se lahko valaciklovir uporabi v nosečnosti le, če so potencialne koristi zdravljenja odtehtajo potencialna tveganja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da opravi pregled razpoložljivih podatkov od zaprtja registra nosečnosti, kar je tudi storil. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pregledal poročila o nosečnostih in njihovih izidih, ki so dostopni v imetnikovi svetovni zbirki podatkov o klinični varnosti. Obseg izpostavljenosti v tej populaciji je težko količinsko opredeliti. Analiza objavljenih podatkov ni pokazala novih pomembnih varnostnih zadržkov za dojenčke ali

matere. Pomemben delež kongenitalnih nenormalnosti, ki so opisane v člankih, se ujema z znanimi neželenimi učinki na plod, ki so posledica intrauterine okužbe s CMV.

CHMP je menil, da je novi predlog sprejemljiv. Vendar so bili predlagani manjši popravki besedila, in sicer je bila količinsko opredeljena količina izkušenj z valaciklovirjem (omejena količina) in aciklovirjem (zmerna količina) v nosečnosti, in vstavljene zgodovinske ustrezne številke iz končnega poročila študije registra nosečnosti, da se prikažejo razpoložljivi podatki.

Poglavje 4.8 Neželeni učinki

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da utemelji vse predlagane pogostnosti ter da z ustreznimi podpornimi podatki predloži popravljeno poglavje 4.8 v skladu s priporočili za povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da obravnava neželene pojave ne glede na statistični pomen.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ustrezno popravil poglavje 4.8. Za spontano prijavljene neželene pojave bo pogostnost navedena kot „ni znana“, kakor je bilo zahtevano. Neželenim pojavom, ugotovljenim v kliničnih preskušanjih, je bila kategorija pogostnosti dodeljena na osnovi celokupne pogostnosti, opažene v kliničnih preskušanjih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v skladu z zahtevami v poglavje 4.8 vključil uvodno izjavo, da se pojasni velikost vzorca in izpostavljenost v kliničnih preskušanjih. Velikost vzorca v zbirki podatkov kliničnega preskušanja temelji na združenih podatkih ključnih študij valaciklovirja za 4 različne indikacije. Te študije so bile izbrane kot najbolj reprezentativne za varnostni profil zdravila za splošno populacijo, izpostavljeno valaciklovirju, in zajemajo približno 5855 preiskovancev. Teh 5855 preiskovancev je vključevalo: zdravljenje pasovca (n=967); zdravljenje genitalnega herpesa (n=1160 z velikim odmerkom in n=1203 z majhnim odmerkom); supresija genitalnega herpesa (n=1009 z velikim odmerkom in n=269 z majhnim odmerkom); zdravljenje herpesa na ustnici (n=609 z velikim odmerkom in n=638 z majhnim odmerkom).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v skladu z zahtevami in ob upoštevanju popravljenih priporočil za povzetek glavnih značilnosti zdravila znova izračunal kategorije pogostnosti neželenih učinkov za učinke, ugotovljene v obdobju trženja zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil, da je za ponovni izračun pogostnosti neželenih učinkov, ugotovljenih v obdobju trženja zdravila, uporabil zbirko podatkov kliničnih preskušanj, sestavljeno iz združenih podatkov kliničnih preskušanj za štiri indikacije, ki so navedene zgoraj. Izbor študij, vključenih v to zbirko podatkov kliničnih preskušanj, odraža varnostni profil zdravila za splošno populacijo, izpostavljeno valaciklovirju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v preglednici odzivov predstavil ponovno izračunane pogostnosti neželenih učinkov za neželene učinke, ki so bili ugotovljeni v obdobju trženja zdravila in podpornih analizah. Primeri, kjer so bile v študijah drugačne pojavnosti, so izbrali najbolj konzervativen pristop, tj. kategorija pogostnosti na osnovi višje pojavnosti.

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da oceno pogostnosti odpornosti pri imunsko kompetentnih in kompromitiranih osebah v kliničnih preskušanjih poda glede na podatke iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnost proti aciklovirju odpornih virusov HSV je ostala nizka in stabilna kljub naraščajoči klinični rabi protivirusnih sredstev, usmerjenih proti herpesvirusom v zadnjih skoraj tridesetih letih.

Edinstvena kombinacija dejavnikov, povezanih z virusom, gostiteljem in zdravilom, razloži, zakaj se odpornost ni pojavila v splošni populaciji in tudi zakaj uporaba valaciklovirja verjetno ne bo povečala pogostnosti proti aciklovirju odpornih virusov HSV.

Odpornost virusov HSV proti aciklovirju, aktivnemu presnovku valaciklovirja, kakor je bila določena s testom zmanjšanja plakov, je manj kot 1 % pri imunsko kompetentnih osebah in približno 5–6 % pri imunsko kompromitiranih osebah. Ti podatki zagotavljajo, da potencial za razvoj odpornosti ni zmanjšal uveljavljenega profila koristi in tveganj, povezanega z valaciklovirjem.

Pojavnost odpornosti proti aciklovirju je stabilna, saj se ni spremenila v skoraj tridesetih letih razpoložljivosti aciklovirja, in se ne razlikuje med zdravljenimi in nezdravljenimi osebami.

CHMP je menil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil celovit pregled pogostnosti odpornosti pri imunsko kompetentnih in imunsko kompromitiranih osebah v kliničnih preskušanjih. Zaključek povzema, da se pogostnost proti aciklovirju odpornih virusov HSV v zadnjih tridesetih letih ni bistveno spremenila. Odpornost HSV pri imunsko kompetentnih osebah je nizka (manj kot 1 %), pri imunsko oslabljenih osebah pa ~5–6 %, ki se podobno šteje za nizko. Ta opažanja podpirajo varnost zdravljenja HSV v obeh skupinah, vendar je treba stalno spremljati možnost povečanja odpornosti.

Poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti

CHMP se je strinjal, da se v to poglavje vključi sklic na uporabo valaciclovirja za zmanjšanje tveganja prenosa genitalnega herpesa pri imunsko kompetentnih odraslih osebah, če se jemlje kot supresivno zdravljenje in v kombinaciji s postopki varne spolnosti.

Uspeh kemoterapije ali presaditve pogosto ogrozi okužba v obdobju imunske supresije po zdravljenju ali kirurškem posegu; posebej pogosta je reaktivacija latentnih virusov (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

CHMP je ugotovil, da so bile študije, ki podpirajo varno in učinkovito uporabo valaciclovirja, opravljene le pri bolnikih s HIV in večinoma pri bolnikih brez hudega zmanjšanja števila CD4. Kljub temu so dokazali učinkovitost valaciclovirja za zdravljenje labialnega herpesa (herpesa na ustnici), mukozitisa zaradi kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije HSV po obdelavi obrazne kože in herpesa gladiatoruma.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da pregleda vsa druga poglavja nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v EU ter predlaga ustrezne spremembe besedila, kjer so razlike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal uskladitev povzetkov glavnih značilnosti valaciclovirja z upoštevanjem celotne farmacevtske oblike in trenutno odobrenih odmerkov vsaj v eni državi članici EU. Predložil je specifično dokumentacijo, v kateri je upošteval posodobljene podatke. Odgovori in utemeljitve imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so zadovoljili CHMP. Na željo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bil usklajen tudi kakovostni modul.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- Namen napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodilo za uporabo.

- Povzetek glavnih značilnosti zdravil, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Valtrex in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OVOJNINA IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete
Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete
Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 1000 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida.
Ena tableta vsebuje 500 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida.
Ena tableta vsebuje 1000 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

250 mg tableta

Bela, bikonveksna podolgovata tableta z belim do skoraj belim jedrom, ki ima na eni strani oznako "GX CE7", natisnjeno z modrim črnilom.

500 mg tableta

Bela, bikonveksna podolgovata tableta z belim do skoraj belim jedrom, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "GX CF1".

1000 mg tableta

Bela, bikonveksna podolgovata tablete z belim do skoraj belim jedrom in delno prelomno zarezo na obeh straneh; tableta ima na eni strani oznako "GX CF2", natisnjeno z modrim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Zdravilo Valtrex je indicirano za zdravljenje herpesa zostra (pasovca) in oftalmičnega zostra pri imunokompetentnih odraslih (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Valtrex je indicirano za zdravljenje herpesa zostra pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno imunosupresijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)

Zdravilo Valtrex je indicirano

- za zdravljenje in supresijo okužb HSV na koži in sluznicah, vključno z/s:
 - zdravljenjem prvega pojava genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah,
 - zdravljenjem ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah,

- supresijo ponovitev genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih osebah, mladostnikih in imunsko oslabeledih odraslih osebah;
- za zdravljenje in supresijo ponovitev očesnih okužb s HSV (glejte poglavje 4.4).

Klinične študije niso bile izvedene pri bolnikih, okuženih s HSV, ki so bili imunsko oslabeledi zaradi drugih vzrokov, ne zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje 5.1).

Okužbe s citomegalovirusom (CMV):

Zdravilo Valtrex je indicirano za profilakso okužbe s CMV in CMV- bolezní po presaditvi parenhimskega organa pri odraslih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Okužbe z virusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster in oftalmični zoster

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravljenje začnejo čim prej po postavitvi diagnoze herpesa zostra. O zdravljenju, ki se začne več kot 72 ur po pojavu zostrovega izpuščaja, ni podatkov.

Imunokompetentni odrasli

Pri imunokompetentnih bolnikih je odmerek 1.000 mg trikrat na dan sedem dni (celotni dnevni odmerek 3.000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Imunsko oslabeledi odrasli

Pri imunsko oslabeledih bolnikih je odmerek 1.000 mg trikrat na dan vsaj sedem dni (celotni dnevni odmerek 3.000 mg) in 2 dni po nastanku krast na spremembah. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Pri imunsko oslabeledih bolnikih je protivirusno zdravljenje priporočljivo za bolnike, ki pridejo na pregled v enem tednu od nastanka mehurčkov ali kadarkoli pred popolnim nastankom krast na spremembah.

Zdravljenje okužbe z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Imunokompetentni odrasli in mladostniki (≥ 12 let)

Odmerek zdravila Valtrex je 500 mg dvakrat na dan (celotni dnevni odmerek 1.000 mg). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Za ponavljajoče se epizode mora zdravljenje trajati od tri do pet dni. Za začetne epizode, ki so lahko hujše, je treba zdravljenje včasih podaljšati na deset dni. Zdravilo je treba začeti uporabljati čim prej. Za ponavljajoče se epizode herpesa simpleksa bi moralo biti to v idealnem primeru med prodromsko fazo ali tik po pojavu prvih znakov ali simptomov. Če je zdravilo Valtrex uporabljeno ob prvih znakih in simptomih ponovitve HSV, lahko prepreči razvoj sprememb,

Herpes na ustnicah

V primeru herpesa na ustnicah (ocvirkov) je za odrasle in mladostnike učinkovito zdravljenje z 2.000 mg valaciklovirja dvakrat na dan en dan. Drugi odmerek je treba vzeti približno 12 ur (in ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje po tej odmerni shemi ne sme trajati več kot en dan, ker je dokazano, da daljše zdravljenje nima dodatnih kliničnih koristi. Zdravljenje je treba začeti ob prvem simptomu ocvirkov (npr. mravljinčenju, srbenju ali pekočem občutku).

Imunsko oslabei odrasli

Za zdravljenje HSV pri imunsko oslabilih odraslih je odmerek 1.000 mg dvakrat na dan vsaj 5 dni, po oceni izrazitosti kliničnega stanja in bolnikovega imunološkega stanja. Za začetne epizode, ki so lahko hujše, je treba zdravljenje včasih podaljšati na deset dni. Zdravilo je treba začeti uporabljati čim prej. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Za največjo klinično korist je treba zdravljenje začeti v 48 urah. Natančno je treba spremljati razvoj sprememb.

Supresija ponovitev okužb z virusom herpes simpleks (HSV) pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Imunokompetentni odrasli in mladostniki (≥ 12 let)

Odmerek je 500 mg zdravila Valtrex enkrat na dan. Nekaterim bolnikom z zelo pogostimi ponovitvami (≥ 10/leto brez zdravljenja) lahko dodatno koristi jemanje dnevnega odmerka 500 mg v dveh deljenih odmerkih (250 mg dvakrat na dan). Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje je treba ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih zdravljenja.

Imunsko oslabei odrasli

Odmerek je 500 mg zdravila Valtrex dvakrat na dan. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj). Zdravljenje je treba ponovno oceniti po 6 do 12 mesecih zdravljenja.

Profilaksa okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih in mladostnikih (≥ 12 let)

Odmerek zdravila Valtrex je 2.000 mg štirikrat na dan in ga je treba začeti uporabljati čim prej po presaditvi. Ta odmerek je treba zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte Okvara ledvic, spodaj).

Zdravljenje običajno traja 90 dni, vendar je lahko pri bolnikih z velikim tveganjem potrebno podaljšanje.

Posebne populacije

Otroci

Učinkovitost zdravila Valtrex ni ocenjena pri otrocih, mlajših od 12 let.

Starejši bolniki

Pri starejših osebah je treba upoštevati možnost okvare ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi (glej Okvara ledvic, spodaj). Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zdravilo Valtrex uporabljati previdno. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek zdravila Valtrex zmanjšati, kot prikazuje preglednica 1, spodaj.

Bolniki na intermitentni hemodializi morajo dobiti odmerek zdravila Valtrex po opravljeni hemodializi. Očistek kreatinina je treba pogosto kontrolirati, zlasti med obdobji hitrega spreminjanja delovanja ledvic, npr. takoj po presaditvi ali vsaditvi ledvice. Odmerek zdravila Valtrex je treba ustrezno prilagoditi.

Okvara jeter

Študije z odmerkom 1.000 mg valaciklovirja pri odraslih bolnikih kažejo, da bolnikom z blago do zmerno cirozo (ohranjeno sintezno delovanje jeter) odmerka ni treba prilagoditi. Farmakokinetični podatki pri odraslih bolnikih z napredovalo cirozo (okvarjeno sintezno delovanje jeter in znaki portosistemskega obvoda) ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, toda kliničnih izkušenj je malo. Za večje odmerke (4.000 mg ali več na dan) glejte poglavje 4.4.

Preglednica 1: PRILAGODITEV ODMERJANJA PRI OKVARI LEDVIC

Terapevtska indikacija	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerjanje valaciklovirja *
Okužbe z virusom varicella zoster (VZV)		
<i>Zdravljenje herpesa zostra (pasovca) pri imunokompetentnih in imunsko oslabeledih odraslih</i>	≥ 50 30 do 49 10 do 29 10	1.000 mg trikrat na dan 1.000 mg dvakrat na dan 1.000 mg enkrat na dan 500 mg enkrat na dan
Okužbe z virusom herpes simpleks (HSV)		
<i>Zdravljenje okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat na dan 500 mg enkrat na dan
- imunsko oslabeledi odrasli	≥ 30 < 30	1.000 mg dvakrat na dan 1.000 mg enkrat na dan
<i>Zdravljenje herpesa na ustnicah (ocvirkov) pri imunokompetentnih odraslih in mladostnikih (alternativna 1-dnevna shema)</i>	≥ 50 30 do 49 10 do 29 < 10	2.000 mg dvakrat v enem dnevu 1.000 mg dvakrat v enem dnevu 500 mg dvakrat v enem dnevu enkraten odmerek 500 mg
<i>Supresija okužb s HSV</i>		
- imunokompetentni odrasli in mladostniki	≥ 30 < 30	500 mg enkrat na dan ^b 250 mg enkrat na dan
- imunsko oslabeledi odrasli	≥ 30 < 30	500 mg dvakrat na dan 500 mg enkrat na dan
Okužbe s citomegalovirusom (CMV)		
<i>Profilaksa CMV pri prejemnikih presajenih parenhimskih organov pri odraslih in mladostnikih</i>	≥ 75 50 do < 75 25 do < 50 10 do < 25 < 10 ali na dializi	2.000 mg štirikrat na dan 1.500 mg štirikrat na dan 1.500 mg trikrat na dan 1.500 mg dvakrat na dan 1.500 mg enkrat na dan

^a Bolniki na intermitentni hemodializi morajo odmerek dobiti na dan dialize po dializiranju.

^b Za supresijo HSV pri imunokompetentnih osebah z anamnezo ≥ 10 ponovitev na leto je mogoče boljše rezultate doseči z 250 mg dvakrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za valaciklovir, aciklovir ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stanje hidracije

Poskrbeti je treba, da bolniki s tveganjem za dehidracijo, zlasti starejši, pijejo dovolj tekočine.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih

Aciklovir se odstrani skozi ledvice, zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek valaciklovirja zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je možno zmanjšano delovanje ledvic, zato je pri teh bolnikih to potrebno upoštevati in po potrebi zmanjšati odmerek. Tako starejši bolniki kot bolniki z okvaro ledvic imajo tudi večje tveganje nevroloških neželenih učinkov in jih je treba natančno

nadzirati glede znakov teh učinkov. V opisanih primerih so bile te reakcije po prenehanju zdravljenja praviloma reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Uporaba velikih odmerkov valaciklovirja pri okvari jeter in presaditvi jeter

O uporabi večjih odmerkov valaciklovirja (4.000 mg ali več na dan) pri bolnikih z boleznijo jeter. Specifične študije valaciklovirja pri bolnikih s presajenimi jetri niso bile izvedene, zato je treba dnevne odmerke, večje od 4000 mg, pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Uporaba za zdravljenje zostra

Klinični odziv je treba natančno spremljati, zlasti pri imunsko oslabeledih bolnikih. Če je odziv na peroralno zdravljenje ocenjen kot nezadosten, pride v poštev intravensko protivirusno zdravljenje.

Bolnike, ki imajo zapleten herpes zoster, tj. takšnega z visceralno zajetostjo, diseminiran zoster, motorične nevropatije, encefalitis ali cerebrovaskularne zaplete, je treba zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Poleg tega je treba imunsko oslabele bolnike z oftalmičnim zostrom in bolnike z zelo velikim tveganjem razsoja bolezni in zajetja visceralnih organov zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Prenos genitalnega herpesa

Bolnikom je treba naročiti, naj se izognejo spolnim odnosom, kadar imajo simptome, tudi če se je zdravljenje s protivirusnim zdravilom že začelo. Med supresivnim zdravljenjem s protivirusnimi zdravili se pogostnost izločanja virusov bistveno zmanjša. Toda tveganje prenosa še obstaja. Zato je poleg zdravljenja z valaciklovirjem priporočljivo, da bolniki skrbijo za varnejšo spolnost.

Očesne okužbe s HSV

Pri takšnih bolnikih je treba natančno spremljati klinični odziv. Če je verjetno, da odziv na peroralno zdravljenje ne bo zadosten, pride v poštev intravensko protivirusno zdravljenje.

Uporaba pri okužbah s CMV

Podatki o učinkovitosti valaciklovirja pri bolnikih (~200) s presajenimi organi in velikim tveganjem bolezni CMV (npr. CMV-pozitiven dajalec/CMV-negativen prejemnik ali uporaba induksijskega zdravljenja z antitimocitnim imunoglobulinom) kažejo, da naj bi valaciklovir pri teh bolnikih uporabljali le, če zadrži glede varnosti preprečujejo uporabo valganciklovirja ali ganciklovirja.

Veliki odmerki valaciklovirja, potrebni za profilakso CMV, lahko povzročijo pogostejše neželene učinke, vključno z nepravilnostmi osrednjega živčevja, kot pa so opazni z manjšimi odmerki, uporabljenimi za druge indikacije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba natančno nadzirati glede sprememb delovanja ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri uporabi valaciklovirja v kombinaciji z nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost, še zlasti pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic; v primeru takšne kombinirane uporabe je treba redno kontrolirati delovanje ledvic. To velja za sočasno uporabo z aminoglikozidi, organskimi spojinami platine, kontrastnimi sredstvi z jodom, metotreksatom, pentamidinom, foskarnetom, ciklosporinom in takrolimusom.

Aciklovir se izloči predvsem nespremenjen v urinu z aktivno ledvično tubularno sekrecijo. Po odmerku 1.000 mg valaciklovirja cimetidin in probenecid zmanjšata ledvični očistek aciklovirja za 25 % in povečata njegovo AUC za 45 %, ker zavreta aktivno ledvično sekrecijo aciklovirja. Cimetidin in probenecid, uporabljena skupaj z valaciklovirjem, sta povečala AUC aciklovirja za približno 65 %. Koncentracijo aciklovirja lahko s tem mehanizmom povečajo tudi druga sočasno uporabljena zdravila (vključno z npr. tenofovirjem), ki tekmujejo z ali zavirajo aktivno tubularno sekrecijo. Podobno lahko tudi uporaba valaciklovirja poveča koncentracijo sočasno uporabljenih učinkovin v plazmi.

Pri bolnikih, pri katerih je izpostavljenost aciklovirju iz valaciklovirja večja (npr. v odmerkih za zdravljenje zostra ali profilakso CMV), je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravil, ki zavirajo aktivno tubularno sekrecijo.

Med sočasno uporabo aciklovirja in mofetilmikofenolata, imunosupresiva, ki se uporablja pri bolnikih s presadki, so ugotovili povečanje AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mofetilmikofenolata v plazmi. Med sočasno uporabo valaciklovirja in mofetilmikofenolata pri zdravih prostovoljcih niso opazili sprememb največje koncentracije ali AUC. Kliničnih izkušenj s to kombinacijo je malo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Maloštevilni podatki o uporabi valaciklovirja in srednje številni podatki o uporabi aciklovirja med nosečnostjo so na voljo iz registrov nosečnosti (ki imajo zajete izide nosečnosti žensk, izpostavljenih valaciklovirju ali peroralnemu ali intravenskemu aciklovirju (aktivnemu presnovku valaciklovirja); 111 oz. 1246 izidov (29 oz. 756 izpostavljenih v prvem trimesečju nosečnosti) in postmarketinške izkušnje ne kažejo na pojav malformacij ali toksičnih učinkov za plod ali novorojenčka. Študije na živalih ne kažejo, da bi imel valaciklovir toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Valaciklovir se sme med nosečnostjo uporabiti le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Aciklovir, glavni presnovek valaciklovirja, se izloča v materinem mleku. Vendar pri terapevtskih odmerkih valaciklovirja ni pričakovati učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke, ker je odmerek, ki ga zaužije otrok, manj kot 2 % terapevtskega odmerka intravenskega aciklovirja za zdravljenje neonatalnega herpesa (glejte poglavje 5.2). Valaciklovir je treba med obdobjem dojenja uporabljati previdno in samo, če je klinično indiciran.

Plodnost

Peroralno uporabljeni valaciklovir ni vplival na plodnost podgan. Pri velikih parenteralnih odmerkih aciklovirja so pri podganah in psih opazili atrofijo testisov in aspermatogenezo. Z valaciklovirjem ni bilo izvedenih študij plodnosti pri človeku, toda pri 20 bolnikih, po 6-mesečnem vsakodnevem zdravljenju s 400 do 1.000 mg aciklovirja niso ugotovili sprememb v številu semenčic, njihovi gibljivosti ali morfologiji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov zdravila Valtrex. Poleg tega iz farmakologije zdravilne učinkovine ni mogoče napovedati škodljivega vpliva na ti dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka (NU), ki so ju pri vsaj eni indikaciji navajali bolniki, zdravljeni z zdravilom Valtrex v kliničnih raziskavah, sta glavobol in navzea. Resnejši neželeni učinki, npr. trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom, akutna odpoved ledvic in nevrolške motnje, so podrobneje obravnavani v drugih poglavjih označevanja.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Za razvrstitev neželenih učinkov so uporabljene naslednje kategorije pogostnosti:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100

Redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$
Zelo redki	$< 1/10.000$

Za določitev kategorije pogostnosti neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki kliničnih preskušanj, če so obstajali dokazi o povezanosti z valaciklovirjem.

Za neželene učinke, ki so bili ugotovljeni med postmarketinško uporabo, niso pa bili zabeleženi v kliničnih raziskavah, je bila za dodelitev kategorije pogostnosti neželenega učinka uporabljena najbolj konzervativna vrednost točkovne ocene ("pravilo treh"). Za neželene učinke, za katere je bilo med postmarketinško uporabo ugotovljeno, da so povezani z valaciklovirjem in so bili zabeleženi v kliničnih raziskavah, je bila za dodelitev kategorije pogostnosti neželenega učinka uporabljena incidenca v študijah. Podatkovna baza o varnosti kliničnih raziskav temelji na podatkih o 5855 posameznikih, ki so bili v kliničnih preskušanjih izpostavljeni valaciklovirju za različne indikacije (zdravljenje herpesa zostra, zdravljenje/supresija genitalnega herpesa in zdravljenje labialnega herpesa ["ocvirkov"]).

Podatki kliničnih raziskav

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Postmarketinški podatki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: levkopenija, trombocitopenija

Levkopenija je bila opisana predvsem pri imunsko oslabeledih bolnikih.

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

Pogosti: omotica

Občasni: zmedenost, halucinacije, zmanjšanje zavesti, tremor, agitiranost

Redki: ataksija, dizartrija, konvulzije, encefalopatija, koma, psihotični simptomi

Z encefalopatijo so lahko povezane nevrološke motnje, včasih tudi hude, med njimi zmedenost, agitiranost, konvulzije, halucinacije, koma. Ti učinki so na splošno reverzibilni in se po navadi pojavijo pri bolnikih z okvaro ledvic ali drugimi predispozicijskimi faktorji (glejte poglavje 4.4). Pri prejemnikih presajenih organov, ki so dobivali velike odmerke (8.000 mg na dan) zdravila Valtrex za profilakso CMV, so bili nevrološki učinki pogostejši kot med uporabo manjših odmerkov za druge indikacije.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja

Bolezni prebavil

Pogosti: bruhanje, driska

Občasni: nelagodje v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: reverzibilno zvišanje jetrnih funkcijskih testov (npr. bilirubina, jetrnih encimov)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, vključno s fotosenzibilnostjo, srbenje

Občasni: urtikarija

Redki: angioedem

Bolezni sečil

Občasni: ledvične bolečine

Redki: okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (zlasti pri starejših bolnikih ali bolnikih z okvaro ledvic, ki prejemajo odmerke, večje od priporočenih)

Ledvične bolečine so lahko povezane z odpovedjo ledvic.

Opisana je bila tudi intratubularna precipitacija kristalov aciklovirja v ledvicah. Med zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezen vnos tekočine (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Opisani so primeri insuficience ledvic, mikroangiopatične hemolitične anemije in trombocitopenije (včasih v kombinaciji) pri imunsko zelo oslabilih bolnikih, zlasti bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, ki so v kliničnih raziskavah dolgo časa dobivali velike odmerke (8.000 mg na dan) valaciclovirja. To so opažali tudi pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni z valaciclovirjem in so imeli iste osnovne oz. spremljajoče bolezni ali motnje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

V primerih prevelikega odmerjanja valaciclovirja so opisani akutna odpoved ledvic in nevrološki simptomi, med njimi zmedenost, halucinacije, agitiranost, zmanjšanje zavesti in koma. Pojavita se lahko tudi navzea in bruhanje. Potrebna je previdnost, da bi preprečili naključno preveliko odmerjanje. V številnih opisanih primerih je šlo za bolnike z okvaro ledvic ali za starejše bolnike, ki so dobili več prevelikih odmerkov, ker jim odmerkov niso ustrezno zmanjšali.

Zdravljenje

Bolnike je treba natančno opazovati glede znakov toksičnosti. Hemodializa bistveno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi in je zato lahko ena od možnosti zdravljenja, če je preveliko odmerjanje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze).
Oznaka ATC: J05AB11.

Mehanizem delovanja

Protivirusno zdravilo valaciclovir je L-valinski ester aciklovirja. Aciklovir je nukleozidni analog purina (gvanina).

Pri človeku se valaciclovir hitro in skoraj popolnoma spremeni v aciklovir in valin, verjetno z encimom, imenovanim valaciclovir-hidrolaza.

Aciklovir je specifičen zaviralec herpesvirusov. *In vitro* učinkuje proti virusu herpesa simpleksa (HSV) tipa 1 in tipa 2, proti virusu varicella-zoster (VZV), proti citomegalovirusu (CMV), proti virusu Epstein-Barr (EBV) in proti humanemu herpesvirusu 6 (HHV-6). Aciklovir po fosforilaciji v aktivno obliko aciklovir trifosfat zavira sintezo herpesvirusne DNA.

Za prvo stopnjo fosforilacije je potrebna aktivnost encima, specifičnega za virus. Pri HSV, VZV in EBV je ta encim virusna timidin-kinaza (TK), ki se nahaja le v celicah, okuženih z virusom. Pri CMV se selektivnost ohrani s fosforilacijo; vsaj deloma je posredovana prek fosfotransferaznega genskega

produkta UL97. Ta pogoj aktivacije aciklovirja z encimom, specifičnim za virus, v veliki meri pojasni njegovo selektivnost.

Fosforilacijo dokončajo (pretvorba iz monofosfata v trifosfat) celične kinaze. Aciklovir trifosfat kompetitivno zavira virusno DNA-polimerazo, posledica vgradnje tega nukleozidnega analoga pa je dokončna zaključitev verige. To ustavi sintezo virusne DNA in tako onemogoči replikacijo virusa.

Farmakodinamski učinki

Odpornost je po navadi posledica fenotipa s pomanjkanjem timidin-kinaze, kar pa je za virus v naravnem gostitelju velika pomanjkljivost. Manjša občutljivost za aciklovir je bila opisana kot posledica majhnih sprememb v virusni timidin-kinazi ali DNA-polimerazi. Virulenca teh variant je podobna virulenci divjega tipa virusa.

Nadzor kliničnih izolatov HSV in VZV od bolnikov, ki so dobivali aciklovir za zdravljenje ali profilakso, je pokazalo, da so virusi z manjšo občutljivostjo za aciklovir pri imunokompetentnih osebah izredno redki. Redko se pojavljajo pri zelo imunsko oslabeledih osebah, npr. po presaditvi organa ali kostnega mozga, med kemoterapijo zaradi maligne bolezni in pri okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Klinične študije

Okužba z virusom varicella zoster

Zdravilo Valtrex pospeši pojemanje in izginotje bolečine: skrajša trajanje bolečine in zmanjša delež bolnikov z bolečinami zaradi herpesa zostra, vključno z akutno in (pri bolnikih, starejših od 50 let) tudi postherpetično nevralgijo. Zdravilo Valtrex zmanjša tveganje očesnih zapletov oftalmičnega herpesa zostra.

Intravensko zdravljenje na splošno velja za standardno zdravljenje zostra pri imunsko oslabeledih bolnikih; toda maloštevilni podatki kažejo klinično korist valaciclovirja za zdravljenje okužbe z VZV (herpesa zostra) pri nekaterih imunsko oslabeledih bolnikih, med drugim pri bolnikih z rakom parenhimskih organov, HIV, avtoimunskimi boleznimi, limfomom, levkemijo in presaditvijo matičnih celic.

Okužba z virusom herpes simpleks

Za očesne okužbe s HSV je treba valaciclovir dati v skladu z ustreznimi smernicami za zdravljenje.

Študije zdravljenja in supresije genitalnega herpesa z valaciclovirjem so bile izvedene pri bolnikih sočasno okuženih s HIV/ HSV in medianim številom CD4 > 100 celic/mm³. Odmerek valaciclovirja 500 mg dvakrat na dan je bil za supresijo simptomatskih ponovitev boljši od 1.000 mg enkrat na dan. Odmerek valaciclovirja 1.000 mg dvakrat na dan je bil za zdravljenje ponovitev primerljiv peroralnemu odmerku aciklovirja 200 mg petkrat na dan glede trajanja epizod herpesa. Valaciclovir ni raziskan pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo.

Dokumentirana je učinkovitost valaciclovirja za zdravljenje drugih okužb kože s HSV. Valaciclovir se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju herpesa na ustnicah (ocvirkov), mukozitisa zaradi kemoterapije ali radioterapije, reaktivacije HSV zaradi preplastitve ("resurfacing") obraza in herpesa gladiatorum. Na podlagi preteklih izkušenj z aciklovirjem je valaciclovir verjetno enako učinkovit kot aciklovir za zdravljenje multiformnega eritema, herpetičnega ekcema in herpetične zanohtnice.

Dokazano je, da valaciclovir zmanjša tveganje prenosa genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih, če je uporabljen kot supresivno zdravljenje in v kombinaciji z ukrepi za varnejšo spolnost. Dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila izvedena pri 1.484 heteroseksualnih odraslih parih, diskordantnih glede okužbe s HSV-2. Rezultati so pokazali značilno manjše tveganje prenosa: 75 % (simptomatska pridobitev HSV-2), 50 % (serološka konverzija HSV-2) in 48 % (celotna pridobitev HSV-2) za valaciclovir v primerjavi s placebom. Med osebami, ki so sodelovale v

podštudiji izločanja virusov, je valaciklovir značilno zmanjšal izločanje za 73 % v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.4 za dodatne informacije o zmanjšanju prenosa).

Okužba s citomegalovirusom (glejte poglavje 4.4) Profilaksa CMV z valaciklovirjem pri osebah s presajenim parenhimskim organom (ledvica, srce) ali presaditvijo kostnega mozga zmanjša pojav akutne zavrnitve presadka, oportunističnih okužb in drugih okužb z virusi herpesa (HSV, VZV). Z valganociklovirjem ni nobene neposredne primerjalne študije, ki bi opredelila najustreznejše terapevtsko vodenje pri bolnikih s presajenim parenhimskim organom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Valaciklovir je predzdravilo aciklovirja. Biološka uporabnost aciklovirja iz valaciklovirja je približno 3,3- do 5,5-krat večja od tiste, ki je bila v preteklosti ugotovljena s peroralnim aciklovirjem. Po peroralni uporabi se valaciklovir dobro absorbira in se hitro ter skoraj popolnoma pretvori v aciklovir in valin. Pri pretvorbi verjetno sodeluje encim, ki so ga izolirali iz človeških jeter in se imenuje valaciklovir-hidrolaza. Biološka uporabnost aciklovirja iz 1.000 mg valaciklovirja je 54 % in je hrana ne zmanjša. Farmakokinetika valaciklovirja ni sorazmerna odmerku. Hitrost in obseg absorpcije se s povečanjem odmerka zmanjša; posledica je manj kot sorazmerno povečanje C_{max} v območju terapevtskih odmerkov in manjša biološka uporabnost pri odmerkih nad 500 mg. Spodaj so prikazane ocene farmakokinetičnih parametrov aciklovirja po uporabi enkratnih odmerkov od 250 mg do 2.000 mg valaciklovirja pri zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

Farmakokinetični parameter aciklovirja		250 mg (n = 15)	500 mg (n = 15)	1000 mg (n = 15)	2000 mg (n = 8)
C_{max}	mikrogrami/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
t_{max}	ure (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.mikrogrami/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = največja koncentracija, t_{max} = čas do največje koncentracije, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času. Vrednosti C_{max} in AUC pomenijo povprečje ± standardni odklon. Vrednosti t_{max} pomenijo mediano in razpon.

Največja koncentracija nespremenjenega valaciklovirja v plazmi je le približno 4 % največje koncentracije aciklovirja. Pojavi se mediano od 30 do 100 minut po odmerku in je 3 ure po odmerku pod mejo kvantifikacije. Farmakokinetična profila valaciklovirja in aciklovirja sta po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju podobna. Herpes zoster, herpes simpleks in okužba s HIV farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja po peroralni uporabi valaciklovirja ne spremenijo bistveno v primerjavi z zdravimi odraslimi. Pri prejemnikih presadkov, ki so dobivali 2000 mg valaciklovirja 4-krat na dan, je bila največja koncentracija aciklovirja podobna ali večja kot pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali enak odmerek. Ocenjene dnevne AUC so občutno večje.

Porazdelitev

Vezava valaciklovirja na beljakovine v plazmi je zelo majhna (15 %). Prodiranje v cerebrospinalno tekočino, določeno kot razmerje AUC v cerebrospinalni tekočini/plazmi, ni odvisno od delovanja ledvic; za aciklovir in njegov presnovek 8-OH-ACV je približno 25 % in za presnovek CMMG približno 2,5 %.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi se valaciklovir med prvim prehodom s presnovo v prebavilih in/ali jetrih pretvori v aciklovir in L-valin. Aciklovir se z alkoholno in aldehidno dehidrogenazo v majhni meri pretvori v presnovek 9(karboksimetoksi)metilgvanin (CMMG) in z aldehidno oksidazo v 8-hidroksi-aciklovir (8-OH-ACV). Približno 88 % celotne kombinirane izpostavljenosti v plazmi gre na račun aciklovirja, 11 % na račun CMMG in 1 % na račun 8-OH-ACV. Niti valaciklovir niti aciklovir se ne presnovita z encimi citokroma P450.

Izločanje

Valaciklovir se izloči v urinu predvsem kot aciklovir (več kot 80 % odmerka, ki se pojavi v urinu) in kot presnovek aciklovirja CMMG (približno 14 % odmerka, ki se pojavi v urinu). Presnovka 8-OH-ACV je v urinu le malo (< 2 % odmerka, ki se pojavi v urinu). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka valaciklovirja se pojavi v urinu kot nespremenjeno zdravilo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je plazemski eliminacijski razpolovni čas aciklovirja po enkratnem in večkratnem odmerjanju valaciklovirja približno 3 ure.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odstranjevanje aciklovirja je povezano z delovanjem ledvic in z naraščajočo okvaro ledvic se izpostavljenost aciklovirju poveča. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je povprečen eliminacijski razpolovni čas aciklovirja po uporabi valaciklovirja približno 14 ur, v primerjavi s približno 3 urami v primeru normalnega delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Izpostavljenost aciklovirju in njegovima presnovkoma CMMG in 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini so ocenili v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi večkratnih odmerkov valaciklovirja pri 6 preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic (povprečni očistek kreatinina 111 ml/min, razpon 91–144 ml/min), ki so dobivali 2000 mg na 6 ur, ter pri 3 preiskovancih s hudo okvaro ledvic (povprečni očistek kreatinina 26 ml/min, razpon 17–31 ml/min), ki so dobivali 1500 mg na 12 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila koncentracija aciklovirja, CMMG oziroma 8-OH-ACV v plazmi in cerebrospinalni tekočini v povprečju 2-krat, 4-krat oziroma 5- do 6-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki kažejo, da okvara jeter zmanjša hitrost pretvorbe valaciklovirja v aciklovir, ne zmanjša pa obsega te pretvorbe. Razpolovni čas aciklovirja ni spremenjen.

Nosečnice

Študija farmakokinetike valaciklovirja in aciklovirja v pozni nosečnosti kaže, da nosečnost ne vpliva na farmakokinetiko valaciklovirja.

Prehajanje v materino mleko

Po peroralni uporabi 500 mg odmerka valaciklovirja je bila največja koncentracija (C_{max}) aciklovirja v materinem mleku od 0,5- do 2,3-krat tolikšna kot ustrezna koncentracija aciklovirja v materinem serumu. Mediana koncentracija aciklovirja v materinem mleku je bila 2,24 mikrograma/ml (9,95 mikromola/l). Med uporabo 500 mg dvakrat na dan pri materi bi bil dojenček ob tej ravni izpostavljen dnevni odmerku aciklovirja približno 0,61 mg/kg/dan. Eliminacijski razpolovni čas iz materinega mleka je podoben kot za serum. V materinem serumu, mleku ali dojenčkovem urinu niso odkrili nespremenjenega valaciklovirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Peroralno uporabljeni valaciklovir ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

Valaciklovir pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Valaciklovir se skoraj popolnoma presnovi v aciklovir. Subkutana uporaba aciklovirja v mednarodno sprejetih testih ni povzročila teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih. V dodatnih študijah na podganah so opazili nepravilnosti plodov in toksične učinke pri samicah-materah med subkutano uporabo odmerkov, ki so povzročili koncentracijo aciklovirja v plazmi 100 mikrogramov/ml (to je > 10-krat več kot po enkratnem odmerku 2000 mg valaciklovirja pri človeku z normalnim delovanjem ledvic).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza

Krospovidon

Povidon

Magnezijev stearat

Koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

Hipromeloza

Titanov dioksid

Makrogol

Polisorbat 80 (samo 500 mg in 1000 mg tablete)

Modro črnilo FT203, ki vsebuje modro FCF (E133) (samo 250 mg in 1000 mg tablete)

Karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

250 mg tablete, 1000 mg tablete

Dve leti.

500 mg tablete

Tri leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida z aluminijasto folijo.

250 mg tablete

Pakiranja s 60 tabletami

500 mg tablete

Pakiranja z 10, 30, 42, 90 ali 112 tabletami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

1000 mg tablete

Pakiranja z 21 tabletami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciklovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 250 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]
valaciclovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciklovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 500 mg valaciklovirja v obliki valaciklovirjevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
10 tablet
30 tablet
42 tablet
90 tablet
112 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{faks}>
<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciclovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 1000 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciclovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 1000 mg valaciclovirja v obliki valaciclovirjevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
21 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do {MM LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 1000 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciclovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {MM LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete
Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete
Valtrex in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 1000 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek 1 – izpolni država članica]
valaciclovir

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Valtrex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Valtrex
3. Kako jemati zdravilo Valtrex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Valtrex
6. Dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Valtrex in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Valtrex spada v skupino protivirusnih zdravil (antivirotikov). Deluje tako, da uniči ali ustavi rast virusov, imenovanih herpes simpleks (HSV), varicella zoster (VZV) in citomegalovirus (CMV).

Zdravilo Valtrex se lahko uporablja za:

- zdravljenje pasovca (pri odraslih);
- zdravljenje okužb kože s HSV in genitalnega herpesa (pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let); uporablja se tudi za preprečevanje ponovitev teh okužb;
- zdravljenje ocvirkov (pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let);
- preprečevanje okužbe s CMV po presaditvi organa (pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let);
- zdravljenje in preprečevanje očesnih okužb s HSV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Valtrex

Ne vzemite zdravila Valtrex

- če ste alergični (preobčutljivi) na valaciclovir, aciklovir ali katerikoli sestavino zdravila (ki so naštet v poglavju 6).
- Če to velja za vas, ne jemljite zdravila Valtrex. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Valtrex.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Valtrex

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Valtrex:

- če imate težave z ledvicami,
- če imate težave z jetri,
- če ste starejši od 65 let,
- če imate oslabljen imunski sistem.

Če niste gotovi, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Valtrex.

Preprečevanje prenosa genitalnega herpesa na druge

Če jemljete zdravilo Valtrex za zdravljenje ali preprečevanje genitalnega herpesa, ali če ste imeli genitalni herpes kdaj v preteklosti, morate še vedno upoštevati ukrepe za varnejšo spolnost (vključno z uporabo kondomov). To je pomembno, da ne boste okužbe prenesli na druge. Če imate na spolovilih razjede ali mehurčke, ne smete imeti spolnih odnosov.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zeliščnimi pripravki.

Svojemu zdravniku ali farmacevtu povejte, če jemljete kakšna druga zdravila, ki vplivajo na ledvice. Med takšna spadajo: aminoglikozidi, organske spojine platine, kontrastna sredstva z jodom, metotreksat, pentamidin, foskarnet, ciklosporin, takrolimus, cimetidin in probenecid.

Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati za svoja druga zdravila, če zdravilo Valtrex jemljete za zdravljenje pasovca ali po presaditvi organa.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Valtrex med nosečnostjo po navadi ni priporočljiva. Če ste noseči oz. mislite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete nosečnost, ne vzemite zdravila Valtrex, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih jemanje zdravila Valtrex med nosečnostjo ali dojenjem pomeni za vas, v primerjavi s tveganjem za otroka.

Vožnja ali upravljanje s stroji

Zdravilo Valtrex lahko povzroči neželene učinke, ki vplivajo na sposobnost vožnje.

→ Ne vozite ali upravljajte s stroji, če glede vpliva na vas niste prepričani.

3. Kako jemati zdravilo Valtrex

Pri jemanju zdravila Valtrex natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerek, ki ga boste morali jemati, bo odvisen od tega, čemu vam je zdravnik predpisal zdravilo Valtrex. Zdravnik se bo o tem z vami pogovoril.

Zdravljenje pasovca

- Običajen odmerek je 1000 mg (ena 1000 mg tableta ali dve 500 mg tableti) trikrat na dan.
- Zdravilo Valtrex morate jemati sedem dni.

Zdravljenje ocvirkov na ustnicah

- Običajen odmerek je 2000 mg (dve 1000 mg tableti ali štiri 500 mg tablete) dvakrat na dan.
- Drugi odmerek je treba vzeti 12 ur (in ne prej kot 6 ur) po prvem odmerku.
- Zdravilo Valtrex morate jemati samo en dan (dva odmerka).

Zdravljenje okužb kože s HSV in genitalnega herpesa

- Običajen odmerek je 500 mg (ena 500 mg tableta ali dve 250 mg tableti) dvakrat na dan.
- Za prvo okužbo morate zdravilo Valtrex jemati pet dni ali do deset dni, če vam tako naroči zdravnik. Zdravljenje ponovnih okužb običajno traja od tri do pet dni.

Pomoč za preprečevanje ponovitev okužbe s HSV, če ste jo že kdaj imeli

- Običajen odmerek je ena 500 mg tableta enkrat na dan.
- Nekaterim osebam s pogostimi ponovitvami lahko koristi jemanje ene 250 mg tablete dvakrat na dan.
- Zdravilo Valtrex morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da z jemanjem prenehajte.

Odprava okužbe s CMV (citomegalovirusom)

- Običajen odmerek je 2000 mg (dve 1000 mg tableti ali štiri 500 mg tablete) štirikrat na dan.
- Odmerke morate jemati v približno šest-urnih presledkih.
- Običajno boste zdravilo Valtrex začeli jemati čimprej po operaciji.
- Zdravilo Valtrex morate jemati približno 90 dni po operaciji, dokler vam zdravnik ne naroči, da z jemanjem prenehajte.

Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila Valtrex:

- če ste starejši od 65 let,
 - če imate oslabele imunski sistem,
 - če imate težave z ledvicami.
- ➔ Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Valtrex.

Jemanje tega zdravila

- To zdravilo zaužijte.
- Tablete pogoltnite cele in z vodo.
- Zdravilo Valtrex vzemite vsak dan ob istem času.
- Zdravilo Valtrex jemljite po navodilih zdravnika ali farmacevta.

Osebe, starejše od 65 let, in osebe, ki imajo težave z ledvicami

Zelo pomembno je, da medtem, ko jemljete zdravilo Valtrex, čez dan redno pijete vodo. To pomaga zmanjšati neželene učinke, ki lahko prizadenejo ledvice ali živčevje. Zdravnik vas bo nadziral glede njihovih znakov. Med neželenimi učinki, ki prizadenejo živčevje, so lahko občutek zmedenosti ali vznemirjenost oz. nenavadna zaspanost ali dremavost.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Valtrex, kot bi smeli

Zdravilo Valtrex običajno ne škoduje, če prevelikega odmerka ne jemljete več dni zapored. Če vzamete preveč tablet, se vam lahko pojavijo slabost v želodcu, bruhanje, zmedenost, vznemirjenost ali nenavadna zaspanost. Če ste vzeli preveč zdravila Valtrex, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. S seboj vzemite ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Valtrex

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Valtrex, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite tistega, ki ste ga pozabili vzeti.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo Valtrex nekaterim ljudem povzroči neželene učinke. Uporaba tega zdravila lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Stanja, na katera morate biti pozorni

- Hude alergijske reakcije (*anafilaksija*). Te so pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Valtrex, redke. Hiter nastanek simptomov, med katerimi so:
 - zardevanje, srbeč izpuščaj na koži,
 - oteklost ustnic, obraza, vratu in žrela, ki povzroči težave z dihanjem (*angioedem*),
 - padec krvnega tlaka, ki povzroči kolaps.
- ➔ Če imate alergijsko reakcijo, nehajte jemati zdravilo Valtrex in takoj pojdite k zdravniku.

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol.

Pogosti (pojavijo se pri največ 1 od 10 oseb):

- slabost v želodcu,
- omotica,
- bruhanje,
- driska,
- kožna reakcija po izpostavljenosti sončni svetlobi (*fotosenzibilnost*),
- izpuščaj.

Občasni (pojavijo se pri največ 1 od 100 oseb):

- občutek zmedenosti,
- videnje ali slišanje stvari, ki jih ni (*halucinacije*),
- občutek močne zaspanosti,
- tresenje,
- občutek vznemirjenosti.

Ti neželeni učinki na živčevju se po navadi pojavijo bolnikom, ki imajo težave z ledvicami, starejšim bolnikom ali bolnikom po presaditvi organa, ki jemljejo velike odmerke osmih gramov zdravila Valtrex ali več na dan. Po navadi se izboljšajo po prenehanju uporabe zdravila Valtrex ali zmanjšanju odmerka.

Drugi občasni neželeni učinki:

- kratka sapa (*dispneja*),
- nelagodje v želodcu,
- izpuščaj, ki včasih srbi, koprivnici podoben izpuščaj (*koprivnica*),
- bolečine v ledvenem delu hrbta (ledvične bolečine).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (*levkopenija*),
- zmanjšanje števila krvnih ploščic; to so celice, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*),
- porast snovi, ki nastajajo v jetrih.

Redki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 oseb):

- negotovost pri hoji in pomanjkljiva koordinacija gibov (*ataksija*),
- počasno, nejasno govorjenje (*dizartrija*),
- napadi krčev (konvulzije),
- spremenjeno delovanje možganov (*encefalopatija*),

- nezavest (*koma*),
- zmedene ali motene misli.

Ti neželeni učinki na živčevju se po navadi pojavijo bolnikom, ki imajo težave z ledvicami, starejšim bolnikom ali bolnikom po presaditvi organa, ki jemljejo velike odmerke osmih gramov zdravila Valtrex ali več na dan. Po navadi se izboljšajo po prenehanju uporabe zdravila Valtrex ali zmanjšanju odmerka.

Drugi redki neželeni učinki:

- težave z ledvicami, tako da izločate zelo malo urina ali sploh nič.

5. Shranjevanje zdravila Valtrex

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Zdravila Valtrex ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti (Uporabno do) se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Valtrex

- Zdravilna učinkovina je valaciklovir. Ena tableta vsebuje 250 mg, 500 mg ali 1000 mg valaciklovirja (v obliki valaciklovirjevega klorida). Pomožne snovi so:

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza
Krospovidon
Povidon
Magnezijev stearat
Koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

Hipromeloza
Titanov dioksid
Makrogol 400
Polisorbat 80 (samo 500- in 1000 mg tablete)
Modro črnilo FT203, ki vsebuje modro FCF (E133) (samo 250 mg in 1000 mg tablete)
Karnauba vosek

Izgled zdravila Valtrex in vsebina pakiranja

Tablete Valtrex so pakirane v pretisnih omotih iz polivinilklorida z aluminijsko folijo.

Tablete Valtrex 250 mg so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 60 filmsko obloženih tablet. Tablete so bele in imajo na eni strani oznako "GX CE7".

Tablete Valtrex 500 mg so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 10, 30, 42, 90 ali 112 filmsko obloženih tableta. Tablete so bele in imajo na eni strani oznako "GX CF1".

Tablete Valtrex 1000 mg so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 21 filmsko obloženih tablet. Tablete so bele in imajo na eni strani oznako "GX CF2".

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija, Bolgarija, Ciper, Češka, Estonija, Finska, Nemčija, Grčija, Islandija, Irska, Latvija, Litva, Malta, Norveška, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska, Velika Britanija: Valtrex

Francija, Belgija, Danska, Italija, Luksemburg, Nizozemska: Zelitrex

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica]