

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österreich	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österreich	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Österreich	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österreich	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österreich	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Österreich	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich	Valtrex 500 mg	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dänemark	Zelitrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dänemark	Zelitrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dänemark	Zelitrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finnland	Valavir	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finnland	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankreich	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankreich	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Frankreich	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Frankreich	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Frankreich	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Deutschland	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Deutschland	Valtrex S	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Deutschland	Valtrex S 250 mg	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griechenland	Valtrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griechenland	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Griechenland	Valtrex	250mg	film – coated tablet	Zum Einnehmen
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Island	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italien	Zelitrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italien	Talavir	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Lettland	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Lettland	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Zelitrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 ONN, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Niederlande	Zelitrex 500 mg	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Niederlande	Zelitrex 250 mg	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegen	Valtrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegen	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norwegen	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Rumänien	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slowakei	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slowakei	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovenien	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovenien	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	1000mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Virval	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valaciclovir Allen	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spanien	Valherpes	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Schweden	Valtrex	1 g	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Schweden	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Schweden	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Vereinigtes Königreich	Valtrex	500mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung</u> <u>für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Vereinigtes Königreich	Valtrex	250mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON VALTRESX UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Valtrex ist ein oral einzunehmendes Arzneimittel in Tablettenform, das den Wirkstoff Valaciclovir (VACV), eine veresterte inaktive Vorstufe des Antiherpetikums Aciclovir (ACV), enthält. Aciclovir ist ein wirksamer und selektiver Hemmstoff für verschiedene Herpesviren einschließlich der humanpathogenen Herpes-simplex- (HSV), Varicella-zoster- (VZV) und Zytomegalieviren (CMV). Aciclovir hemmt die DNA-Polymerase der Herpesviren. Valaciclovir wird durch einen intestinalen und hepatischen First-Pass-Metabolismus rasch und nahezu vollständig in Aciclovir und L-Valin umgewandelt. Bei Verabreichung von Valaciclovir ist die Bioverfügbarkeit von Aciclovir hoch, so dass die Dosisfrequenz gesenkt werden kann.

Valtrex (und damit verbundene Bezeichnungen) steht auf der vom CMD(h) entsprechend Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG in geänderter Fassung erstellten Liste der Arzneimittel, deren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels einer Harmonisierung bedürfen. Aufgrund der unterschiedlichen nationalen Entscheidungen der einzelnen Mitgliedstaaten zur Zulassung dieses Arzneimittels (und damit verbundener Bezeichnungen) gab die Europäische Kommission ein offizielles Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG bekannt, um die Abweichungen zwischen den auf Länderebene genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu bereinigen und die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels somit innerhalb der EU zu harmonisieren. Der CHMP nahm am 20. November 2008 eine Fragenliste sowie drei weitere Listen zu klärender Sachverhalte an.

GlaxoSmithKline einigte sich mit der Europäischen Arzneimittelagentur darauf, auch die CMC-Qualitätsdokumentation (Modul 3) bei diesem Verfahren nach Artikel 30 zu harmonisieren. Diskrepanzen bestehen hauptsächlich in den Abschnitten 4.1, 4.2, 4.3 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der CHMP erörterte den Wortlaut für die folgenden Indikationen und berücksichtigte dabei die Vorschläge des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die derzeitigen nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und den aktuellen Stand der Wissenschaft:

1. Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen – Herpes zoster,
2. Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen
3. Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen

Indikation 1 – Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen / Herpes zoster

Folgende Indikationen wurden vereinbart:

„*Valtrex ist indiziert zur Behandlung des Herpes zoster (Gürtelrose) und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen.*

Valtrex ist indiziert zur Behandlung des Herpes zoster bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Immunschwäche.“

Der CHMP befürwortete den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Angabe „*Valtrex beschleunigt das Abklingen von Schmerzen ... und postherpetischen Neuralgien*“ an dieser Stelle zu streichen und nach Abschnitt 5.1 zu verschieben.

Bezüglich der Prävention okulärer Komplikationen, die in einigen MS in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angeführt wird, stellte der CHMP fest, dass es sich dabei um einen sekundären Nutzen der Therapie der VZV-Infektion handelt. Dieser Teil der Indikation wurde daher durch eine entsprechende Aussage in Abschnitt 5.1 ersetzt.

Indikation 2 – Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen

Bei der Herpes-simplex-Infektion gab es zwischen den Mitgliedstaaten Unterschiede in Bezug auf den Infektionsort und die Empfehlungen zu Therapie, Virussuppression und Prävention.

HSV-Akutbehandlung

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Valaciclovir bei der Behandlung der HSV-Infektion zu belegen, untersuchte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Arzneimittel in einem klinischen Entwicklungsprogramm mit sechs Studien, die sich auf die genitale Herpesinfektion (HSV-2-Infektion) konzentrierten.

Diese Studien zeigten, dass Valaciclovir bezüglich der Verkürzung der Episodendauer, der Virusausscheidung und der Dauer bis zur Abheilung der Läsionen Placebo überlegen bzw. Aciclovir gleichwertig war.

HSV-Suppression zur Prävention von Schüben (rezidivierenden Episoden einer genitalen Herpes-simplex-Infektion)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zwei Studien (123-026 und 123-037) vor, um die Wirksamkeit zur Suppression von Herpes-genitalis-Rezidiven zu zeigen. Valaciclovir verzögerte das Auftreten des ersten Genitalherpes-Rezidivs dabei signifikant wirksamer als Placebo (Patel 1997, Reitano 1998). Eine aktuelle Metaanalyse (Lebrun-Vignes 2007) lieferte weitere stützende Daten für diese Indikation.

Herpes-genitalis-Suppression zur Verringerung des Übertragungsrisikos

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte die Studie HS2AB3009 vor, um die Wirksamkeit der Suppressionsbehandlung mit Valaciclovir (1×500 mg/d) zu zeigen.

Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass die Indikation „Prophylaxe der Übertragung eines Herpes genitalis“ nicht als eigenständige Indikation für VACV anzusehen ist, sondern vielmehr mit der Behandlung der Erstinfektion und der Rezidive eines Genitalherpes im Zusammenhang steht. Diese Information ist in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten.

Akuttherapie und Suppression von okulären HSV-Infektionen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte verschiedene Studien vor, in denen die Wirksamkeit der oralen Aciclovir-Therapie gegen die HSV-Keratitis nach perforierender Keratoplastik untersucht wurde (Barney 1994, van Rooij 1995, 2003).

Die zugelassenen Dosierungen basierten auf vergleichenden Abschätzungen der Aciclovir-Exposition (Weller 2000). Die Ergebnisse der Weller-Studie zeigen, dass das Auftreten einer Herpes-Keratitis während der Langzeitnachbeobachtung nach einem operativen Eingriff durch Valaciclovir in vergleichbarem Ausmaß wie durch Aciclovir verhindert wird.

Der CHMP berücksichtigte, dass hierzu nur Studien mit begrenztem Umfang und unbekannter Qualität veröffentlicht wurden. Außerdem wurde nicht zufriedenstellend darauf eingegangen, ob die potenziell höheren intraokulären Aciclovir-Konzentrationen in infizierten Augen nach Gabe von Valaciclovir sicher sind. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass als einzige okuläre Anwendung die *Therapie des Zoster ophthalmicus* genannt werden sollte.

Der CHMP war jedoch einverstanden damit, einen Hinweis auf die okuläre HSV-Infektion in Abschnitt 5.1 aufzunehmen: „*Valtrex senkt das Risiko für okuläre Komplikationen bei Zoster ophthalmicus.*“

Herpes labialis (HSV-1-Infektion)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zur Stützung dieser beantragten Indikation zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien vor (HS230027 und HS0028; Spruance 2003), in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von VACV in der Dosierung $2 \times 2\,000$ mg/d für 1 Tag im Vergleich zu Placebo untersucht wurden. Aufgrund der Ergebnisse dieser beiden Studien empfiehlt das International Herpes Management Forum (IHMF) die hochdosierte Kurztherapie als Alternative zu anderen zugelassenen Dosisschemata zur Behandlung des Herpes labialis (Gilbert 2007).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen präsentierte verschiedene Schlüsseldokumente zu den Studien HS230027 und Studie HS230028 und eine Datenauswertung, die die hochdosierte Kurztherapie bei immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen stützt. Darunter war auch eine klinische Übersicht mit einer Beschreibung der Sicherheit und Wirksamkeit in den

zulassungsvorbereitenden Wirksamkeitsstudien. Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass Valaciclovir in der Dosierung $2 \times 2\ 000$ mg/d für 1 Tag eine wirksame Therapie des Herpes labialis bei Erwachsenen und Jugendlichen darstellt.

Nach Auffassung des CHMP ist der *Herpes labialis* durch die Indikation „Akut- und Suppressionstherapie bei HSV-Infektionen der Haut und Schleimhäute“ abgedeckt und verdient keine gesonderte Auflistung in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Allerdings sollte die Dosierung für die Kurzanwendung in Abschnitt 4.2 erwähnt werden.

Der CHMP befürwortete somit die Streichung verschiedener Detailangaben zur Indikation (Herpes labialis, okuläre HSV-Infektionen, Übertragungsprävention).

Einige Indikationen waren nicht in allen Mitgliedstaaten genehmigt. Dies betraf insbesondere *immungeschwächte* Patienten.

Sicherheit und Wirksamkeit der Valaciclovir-Behandlung von HSV-Infektionen bei immungeschwächten Patienten wurden in Studie 123-008 untersucht; es gibt jedoch nur wenige Daten, die die Wirksamkeit und optimale Dosierung von VACV für die Behandlung von HSV-Infektionen bei immungeschwächten Patienten zeigen.

HSV-Suppression bei HIV-Patienten

In den Studien 123-007 und HS230018 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Valaciclovir zur Suppression von Rezidiven einer anogenitalen HSV-Infektion bei HIV-infizierten Personen untersucht (Conant 2002).

Der CHMP befürwortete den folgenden Wortlaut zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen:
„*Valtrex ist indiziert*

- *zur Akut- und Suppressionstherapie bei HSV-Infektionen der Haut und Schleimhäute:*
 - *Behandlung der Erstinfektion eines Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen sowie immungeschwächten Erwachsenen*
 - *Behandlung von Rezidiven eines Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen sowie immungeschwächten Erwachsenen*
 - *zur Prävention von Rezidiven eines Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen sowie immungeschwächten Erwachsenen*
- *zur Akut- und Suppressionstherapie bei rezidivierenden okulären HSV-Infektionen*

Indikation 3 – Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen

Die Zytomegalie-Prophylaxe war in einigen Mitgliedstaaten nicht zugelassen.

Das Zytomegalievirus gehört zu den häufigsten viralen Verursachern von angeborenen Störungen wie geistiger Behinderung und Taubheit. Bei immungeschwächten Personen – insbesondere Knochenmark- oder Organtransplantierten oder Immunsupprimierten (z. B. HIV-Patienten) – kann es schwere bis lebensbedrohliche Krankheitszustände hervorrufen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte zwei Studien durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit von VACV im Vergleich zu ACV bzw. Placebo zur Prophylaxe der CMV-Infektion und -Erkrankung bei Organtransplantierten zu ermitteln.

Eine davon war eine zulassungsvorbereitende Studie (Studie 123-012) an Nierentransplantierten, die andere eine kleinere Studie (123-931) an erwachsenen Herztransplantatempfängern.

Die Ergebnisse von Studie 123-012 zeigten, dass eine orale VACV-Prophylaxe bei seropositiven wie auch seronegativen Nierentransplantierten die Inzidenz der CMV-Erkrankung senkt bzw. deren Eintritt verzögert. In Studie 123-031 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von VACV bezüglich der Zeitdauer bis zur Entwicklung einer CMV-Antigenämie sowie eine vergleichbare Verzögerung akuter Abstoßungsreaktionen und eine Abnahme der Anzahl opportunistischer oder anderer Herpesinfektionen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zwei Studien (123-016 und 123-039) zur Bestätigung der Sicherheit der Anwendung von VACV vor. Die Nebenwirkungsprofile der

prophylaktischen Behandlung mit Ganciclovir i. v. und mit VACV p. o. waren untereinander sowie mit dem Nebenwirkungsprofil in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen dem, was für die Arzneimittel verzeichnet ist, und es wurden keine relevanten neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Nach Aussage des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen war Valaciclovir nachgewiesenermaßen wirksam zur Prophylaxe der CMV-Infektion und -Erkrankung und hatte positiven Einfluss auf weitere Ergebnisparameter wie die Transplantatabstoßung und opportunistische Infektionen.

Der CHMP stellte fest, dass diese Befunde eine zusätzliche Wirkung von VACV stützen. Diese kann zwar nicht als primäre Indikation für die Behandlung angesprochen werden, aber sie kann in Abschnitt 5.1 kommentiert werden.

Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch auf zu bestätigen, dass die Nutzen/Risiko-Profile von Valaciclovir und von Valganciclovir – einem derzeit verbreitet in der klinischen Praxis eingesetzten Wirkstoff – als vergleichbar betrachtet werden können.

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Valaciclovir zur Prophylaxe der CMV-Erkrankung bei Transplantatempfängern zu zeigen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vier randomisierte, kontrollierte klinische Studien vor: Lowance 1999, Egan 2002, Ljungman 2002 und Winston 2003.

Die Studie von Lowance zeigte, dass die prophylaktische Behandlung mit Valaciclovir ein sicherer und wirksamer Weg zur Prävention einer CMV-Erkrankung nach Nierentransplantation ist.

Die Ergebnisse der Studie von Egan zeigen, dass hochdosiertes Valaciclovir im Vergleich zu niedrigdosiertem Aciclovir p. o. das Auftreten einer CMV-Antigenämie signifikant verzögerte und positive Auswirkungen auf die Zeitdauer bis zur CMV-Infektion, zu CMV-Symptomen und zu einer CMV-Erkrankung hatte.

Aus der Studie von Ljungman geht hervor, dass Valaciclovir die Inzidenz von CMV-Infektionen signifikant wirksamer reduzierte als Aciclovir p. o. ($p < 0,0001$) und dass die Sicherheit von Valaciclovir p. o. und von hochdosiertem Aciclovir p. o. vergleichbar war.

Die Autoren der Winston-Studie kamen zu dem Schluss, dass Valaciclovir p. o. eine wirksame Alternative zu Ganciclovir i. v. für die Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Knochenmarktransplantation sein kann.

Unter Berücksichtigung dieser Studien befürwortete der CHMP die Anwendung von Valaciclovir zur Prophylaxe der CMV-Infektion. Allerdings sollte der prophylaktische Einsatz von Valaciclovir bei Transplantierten auf Organtransplantierte beschränkt werden.

Der CHMP befürwortete den folgenden Wortlaut:

„Valtrex ist indiziert zur Prophylaxe der CMV-Infektion und -Erkrankung nach Organtransplantationen bei Erwachsenen und Jugendlichen.“

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

In Abschnitt 4.2 gab es Diskrepanzen zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten. In bestimmten Situationen empfehlen einige Länder eine höhere, andere eine niedrigere Dosis.

Herpes labialis

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in einigen Mitgliedstaaten eine Zulassung für die Anwendung von Valaciclovir zur Therapie des Herpes labialis in Form einer hochdosierten Kurzbehandlung (2×2 g für einen Tag; Empfehlung des International Herpes Management Forum [IHMF] zur klinischen Praxis [Gilbert 2007]).

Nach Auffassung des CHMP kann die Dosierung bei Herpes labialis in diesem Abschnitt angeführt werden, auch wenn der Herpes labialis keine eigenständige Therapieindikation darstellen sollte. Die beigefügten Studien zeigten, dass die zweitägige Behandlung klinisch keine Vorteile gegenüber der eintägigen Behandlung bietet (Spruance 2003). Dagegen stellt das eintägige Valaciclovir-Regime für die Patienten eine bequeme Dosierungsalternative gegenüber den verfügbaren topischen Therapien und den längeren Behandlungen mit Aciclovir oder Valaciclovir dar.

Der CHMP befürwortete folgende Angabe: „Bei *Herpes labialis* (Fieber- oder Lippenbläschen) stellt eine eintägige Anwendung von Valaciclovir $2 \times 2\,000$ mg eine wirksame Behandlung für Erwachsene und Jugendliche dar. Die zweite Dosis sollte etwa 12 h (nicht weniger als 6 h) nach der ersten Dosis eingenommen werden.“

Nierenfunktionsstörungen

Einige Mitgliedstaaten revidierten aufgrund von Sicherheitssignalen die Dosisempfehlungen für die Therapie des Herpes zoster bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Der CHMP schlug vor, die Dosis bei Niereninsuffizienz zu reduzieren, aber der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertrat die Auffassung, dass die bestehenden Angaben zu Vorsichtsmaßnahmen bei älteren und niereninsuffizienten Patienten, zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydrierung und zur Beachtung der empfohlenen Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ausreichend und angemessen seien.

Nach Aussage des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen waren die Einschlusskriterien der zulassungsvorbereitenden Studien zur Behandlung der HSV- und VZV-Infektion und zur Rezidivprävention bei HSV-Infektion mit Valaciclovir so formuliert, dass Patienten mit relevanten Nierenfunktionsstörungen in den meisten Fällen ausgeschlossen wurden. Die Kriterien waren in den einzelnen Studien unterschiedlich, führten aber zum Ausschluss von Personen mit einem Serumkreatininspiegel (S_{Krea}) oberhalb des Normbereichs, einem $S_{\text{Krea}} > 1,5$ mg/dl (~ 133 $\mu\text{mol/l}$) oder einer Kreatinin-Clearance (Cl_{Krea}) unter 35 ml/min. Es gab daher nicht genügend Daten für Untergruppenanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit.

Keine der Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeigten, dass niereninsuffiziente Patienten eine andere PK/PD-Beziehung als Patienten mit normaler Nierenfunktion hätten und somit für einen vergleichbaren Behandlungseffekt eine höhere Aciclovir-Exposition benötigen würden.

Die Wirksamkeit verschiedener Valaciclovir-Dosierungen bei Patienten mit einer bestimmten Nierenfunktionseinschränkung konnte somit nicht verglichen werden.

Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass es keine Daten gibt, aus denen zu entnehmen ist, dass die Arzneimittelexposition für niereninsuffiziente Patienten höher sein muss, um einen bestimmten Behandlungseffekt zu erzielen. Der CHMP empfahl diesbezüglich einen Grenzwert von 10 ml/min (damit ergibt sich eine geschätzte Exposition von 39–63 bei einer $\text{Cl}_{\text{Krea}} < 10$ ml/min und von 43–77 bei einer Cl_{Krea} von 10–30 ml/min).

Der CHMP stimmte einer Dosisreduktion bei Nierenfunktionsstörungen zu.

Der CHMP forderte vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine genauere Erläuterung zur vorgeschlagenen Dosisanpassung für die eintägige Behandlung des *Herpes labialis* bei *Niereninsuffizienz*. Es gilt hier bereits bei einer Cl_{Krea} von 30–49 ml/min eine um 50 % reduzierte Dosis; bei der Behandlung der Varicella-zoster-Infektion – wo die normale Dosierung in etwa der bei *Herpes labialis* entspricht – wird die Dosis bei einer Cl_{Krea} von 30–49 ml/min dagegen nur um 33 % reduziert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte seine Argumentationsgrundlage für die Dosisanpassung bei der Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit *Herpes labialis* dar und beschrieb zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit, die die Anwendung von Valaciclovir bei *Herpes labialis* (Lippenbläschen, Fieberbläschen) stützen. Die Messwerte für die Kreatinin-Clearance waren in den Behandlungsgruppen und in den beiden Studien jeweils vergleichbar.

Grundlage für die Dosiswahl zur Behandlung des *Herpes labialis* war die Überlegung, dass durch hohe Dosen von Valaciclovir während des Prodromalstadiums ein Plasmaspiegel oberhalb der *In-vitro*-IC₉₉ erzielt werden sollte – unter der Annahme, dass ein optimaler antiviraler Effekt durch eine hohe systemische Exposition in der Zeit erreicht würde, in der die Virusreplikation zeitweise gegenüber der Immunabwehrreaktion des Wirtes überwiegt. Entsprechend wurde das Valaciclovir-Dosisschema für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen primär so abgeleitet, dass der *Aciclovir-Spitzen Spiegel* (C_{max}) in etwa dem entspricht, der bei Personen mit einer Cl_{Krea} zwischen 50 und 120 ml/min durch die Dosierung $2 \times 2\,000$ mg/d für einen Tag erzielt wird. Auch die Messwerte für die Gesamtfläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Aciclovir wurden berücksichtigt.

Anhaltspunkte für den Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Aciclovir wurden aus den Studien P66-01, P66-02, P66-09 und P66-10 entnommen, in denen die Probanden 1000 mg Valaciclovir erhielten.

Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir aus Valaciclovir nimmt mit zunehmender Dosis etwas ab. Auch dieser Faktor muss also – neben der veränderten Pharmakokinetik von Aciclovir bei Niereninsuffizienten – für die Festlegung von Dosisanpassungen auf der Grundlage von C_{\max} und/oder AUC berücksichtigt werden.

Aufgrund der Ergebnisse von Studie P66-09 wurde angenommen, dass die relative Bioverfügbarkeit von Aciclovir bei verschiedenen Valaciclovir-Dosisschemata nicht von der Nierenfunktion abhängt. Unter den vorgeschlagenen Valaciclovir-Dosisschemata sind für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz höhere Gesamt-AUCs von Aciclovir zu erwarten als für Patienten mit weniger schweren Nierenfunktionseinschränkungen. Das wichtigste – wenn auch selten auftretende – Sicherheitsproblem von Aciclovir sind jedoch primär die reversiblen, akuten Nierenfunktionsstörungen aufgrund einer möglichen Kristallbildung in den Nierentubuli, die eher auf hohe Spitzenspiegel als auf eine hohe AUC zurückgeführt wird. Außerdem wurden für die Berechnung von C_{\max} und AUC Modelle gewählt, die konservative, d. h. eher hohe Schätzwerte für Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen liefern. In Anbetracht der Tatsache, dass nur eine Einzeldosis verabreicht wird und die Spitzenspiegel in diesem Patientenkollektiv anscheinend eher im unteren Bereich dessen liegen, was bei Personen mit einer $Cl_{Krea} \geq 50$ ml/min beobachtet wird, kann man beruhigt annehmen, dass die vorgeschlagenen Dosisschemata angemessen sind. Die pharmakokinetische Variabilität (% CV) von C_{\max} und AUC ist bei den unterschiedlichen Dosierungen und Niereninsuffizienzgraden vermutlich vergleichbar.

Der CHMP stellte fest, dass die vorgeschlagene Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz für die Behandlung des Herpes labialis etwas von der für andere Indikationen abweicht, indem die Dosis – obwohl sie ohnehin relativ gering ist – schon ab einer Cl_{Krea} von 30–49 ml/min halbiert werden soll. Für andere Indikationen, bei denen sich die normale Dosierung und Exposition im unteren Bereich bewegen, wird der bei einer Cl_{Krea} von 30–49 ml/min zu erwartende Expositionsanstieg nicht als großes Sicherheitsrisiko angesehen und nierenfunktionsbedingte Dosisreduktionen werden erst dann vorgenommen, wenn die Cl_{Krea} unter 30 ml/min fällt.

Der CHMP bat um eine Begründung für die vorgeschlagene Dosierung bei Herpes labialis, da Bedenken bestanden, dass die Exposition zu gering wird, wenn die Dosis bereits ab einer Cl_{Krea} von 49 ml/min reduziert wird. Die vorgelegten Modelldaten zeigen jedoch, dass die C_{\max} (die für die Kurzzeittherapie des Herpes labialis als wesentlich angegeben wird) und die AUC in der Patientengruppe mit einer Cl_{Krea} von 30–49 ml/min immer noch ausreichend sein sollten. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, dass dieses Modell eher schwache Korrelationen (z. B. für C_{\max} als Funktion der Kreatinin-Clearance) annimmt. Dennoch ist in Anbetracht der relativ benignen Indikation wohl ein konservativer Ansatz angemessen, um das mögliche Sicherheitsrisiko gering zu halten.

Immunschwäche

Nach Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden in derselben Indikation üblicherweise höhere Valaciclovir-Dosen für immungeschwächte als für immunkompetente Patienten empfohlen.

Wie vom CHMP gefordert, überprüfte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Anwendung von Valaciclovir zur Behandlung des Herpes zoster bei immungeschwächten Patienten nochmals anhand der entsprechenden Therapieleitlinien. In der französischen Leitlinie wird Valaciclovir in einer Dosierung $3 \times 1\ 000$ mg/d mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen empfohlen [Yeni 2008]. Die IDSA (Infectious Disease Society of America) empfiehlt Valaciclovir 3×1000 mg/d [Dworkin 2007] und auch die Europäische Konferenz zu Infektionen bei Leukämie (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) empfiehlt diese Valaciclovir-Dosierung, und zwar für mindestens 7 Tage [Styczynski 2009].

Die CDC raten, dass bei allen immunsupprimierten Patienten mit Herpes zoster zügig, d. h. innerhalb einer Woche nach Auftreten des Ausschlags oder ansonsten zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem vollständigen Verkrusten der Läsionen, eine antivirale Therapie begonnen werden sollte. Valaciclovir $3 \times 1\ 000$ mg/d p. o. für 7–10 Tage gehört zu den empfohlenen Therapieoptionen bei akutem,

dermatomal begrenztem Herpes zoster bei HIV-Patienten. Wenn die Hautveränderungen sehr ausgedehnt sind oder eine viszerale Beteiligung vermutet wird, sollte eine Behandlung mit Aciclovir i. v. begonnen und so lange fortgeführt werden, bis eine klinische Besserung sichtbar ist [Balfour 1983]. Die Umstellung von Aciclovir i. v. auf eine orale antivirale Therapie (zur Vervollständigung eines 10- bis 14-tägigen Behandlungszyklus) ist möglich und sinnvoll, wenn keine neuen Hauteffloreszenzen mehr auftauchen und die Zeichen und Beschwerden der viszeralen VZV-Infektion abzuklingen beginnen [CDC2009].

Der CHMP befürwortete den entsprechenden Wortlaut und betrachtete die Dosierung 3×1000 mg/d als akzeptabel.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

In einigen Mitgliedstaaten besteht eine zusätzliche Kontraindikation bei Schwangerschaft und Stillzeit. In einigen Mitgliedstaaten besteht eine zusätzliche Kontraindikation bei Aciclovir-resistenten Viren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übernahm für Abschnitt 4.6 der harmonisierten EU-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine angemessene Vorsichtshinweis und meinte, dass die Anwendung von Valaciclovir in der Schwangerschaft nicht kontraindiziert werden sollte.

Nach Auffassung des CHMP steht der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Einklang mit den aktuellen relevanten Leitlinien sowie den verfügbaren Daten. Der CHMP befürwortete daher diesen Vorschlag.

Der CHMP befürwortete den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, virale Resistenzen nicht in Abschnitt 4.3 zu erwähnen. Das Vorliegen einer Resistenz ist etwas anderes als eine Situation, in der das Arzneimittel aus Gründen der Sicherheit nicht angewendet werden darf, und es ist zwischen einem Sicherheitsrisiko und einer verminderten Wirksamkeit zu unterscheiden. Der CHMP befürwortete auch die Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen ACV, VACV oder Zubereitungsformen von VACV.

Abschnitt 4.6 Schwangerschaft

Der Umfang der Informationen ist in den einzelnen Mitgliedstaaten unterschiedlich. Es werden von der Art her ähnliche Daten präsentiert, aber das Ausmaß der Detailangaben unterscheidet sich wesentlich. Auch bei den Anwendungsempfehlungen zeigen sich Unterschiede.

Die Nutzen/Risiko-Bewertung der Anwendung von Valaciclovir in den einzelnen Indikationen und im spezifischen Fall einer schwangeren oder stillenden Frau fällt in den Aufgabenbereich des behandelnden Arztes.

Der CHMP befürwortete den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in diesem Abschnitt anzugeben, dass Valaciclovir während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn der zu erwartende Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Wie gefordert, nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Durchsicht der seit Schließung des Schwangerschaftsregisters verfügbar gewordenen Informationen vor. Darüber hinaus analysierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Berichte zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsergebnissen in seiner weltweiten Datenbank zur klinischen Arzneimittelsicherheit. Die Exposition dieser Population ist schwer zu quantifizieren. Eine Analyse der veröffentlichten Literatur ergab keine relevanten neuen Sicherheitsbedenken für die Mütter oder ungeborenen Kinder. Ein relevanter Anteil der in den Artikeln beschriebenen angeborenen Störungen entsprach den bekannten unerwünschten Auswirkungen einer intrauterinen CMV-Infektion auf den Fötus.

Der CHMP befand den neuen Vorschlag als akzeptabel, empfahl aber kleinere Änderungen am Text. So wurde der Umfang der bisher vorliegenden Erfahrungen zu Valaciclovir und Aciclovir in der Schwangerschaft quantifiziert (d. h. als begrenzt bzw. mäßig umfangreich bezeichnet) und die entsprechenden historischen Zahlen aus dem abschließenden Studienbericht des Schwangerschaftsregisters wurden zur Veranschaulichung der vorhandenen Daten eingefügt.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, alle angegebenen Häufigkeiten zu belegen und – zusammen mit angemessenen stützenden Daten – eine revidierte Fassung von Abschnitt 4.8 vorzulegen, die der Leitlinie zur Erstellung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entspricht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer statistischen Signifikanz zu behandeln.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm eine entsprechende Überarbeitung von Abschnitt 4.8 vor. Für die anhand von Spontanmeldungen festgestellten UE wird die Häufigkeit jetzt, wie gefordert, als „nicht bekannt“ angegeben. Für die im Rahmen der klinischen Studien festgestellten UE wird diejenige Häufigkeitskategorie zugeordnet, die der Gesamthäufigkeit in den klinischen Studien entspricht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm, wie gefordert, in Abschnitt 4.8 einen einleitenden Satz auf, in dem der Stichprobenumfang bzw. die Exposition in den klinischen Studien dargelegt wird. Der Stichprobenumfang der klinischen Studiendatenbank basiert auf den kombinierten Daten der zulassungsvorbereitenden Studien zu Valaciclovir für vier verschiedene Indikationen. Diese Studien wurden als am repräsentativsten für das Arzneimittelsicherheitsprofil in der Valaciclovir-exponierten Allgemeinbevölkerung ausgewählt und umfassen ungefähr 5855 Studienteilnehmer, die sich wie folgt zusammensetzen: Therapie des Herpes zoster (n = 967), Therapie des Herpes genitalis (hochdosiert: n = 1160; niedrigdosiert: n = 1203), Suppression des Herpes genitalis (hochdosiert: n = 1009; niedrigdosiert: n = 269), Therapie des Herpes labialis (hochdosiert: n = 609; niedrigdosiert: n = 638).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm, wie gefordert, eine Neuberechnung der Häufigkeitskategorien für diejenigen unerwünschten Reaktionen (UR) vor, die anhand der Nachzulassungsdaten erkannt worden waren, und berücksichtigte dabei die revidierte Leitlinie zur Erstellung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellte klar, dass die klinische Studiendatenbank, die sich, wie oben beschrieben, aus den kombinierten klinischen Studiendaten zu vier Indikationen zusammensetzt, zur Neuberechnung der Häufigkeiten der unter Nachzulassungsbedingungen festgestellten UR herangezogen worden war. Die Auswahl der in diese klinische Studiendatenbank aufgenommenen Studien spiegelt das Arzneimittelsicherheitsprofil der Valaciclovir-exponierten Allgemeinbevölkerung wider.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte in Form einer Tabelle der dokumentierten Reaktionen die neu berechneten Häufigkeiten für die im Rahmen der Nachzulassungserfahrungen festgestellten UR zusammen mit den unterstützenden Analysen vor. Sofern die Inzidenz einer UR in den einzelnen Studien unterschiedlich war, wurde ein möglichst konservativer Ansatz gewählt, d. h., die Häufigkeitskategorie auf die höchste Inzidenz basiert.

Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um eine Abschätzung der Häufigkeit von Resistenzen bei immunkompetenten und immungeschwächten Patienten in den klinischen Studien, damit diese mit den Nachzulassungsdaten ins Verhältnis gesetzt werden kann. Die Prävalenz Aciclovir-resistenter HSV ist trotz des seit nahezu drei Jahrzehnten zunehmenden Einsatzes von gegen antiherpetischen Virustatika noch immer gleichbleibend niedrig. Eine spezifische Kombination aus virus-, wirts- und arzneimittelbezogenen Faktoren erklärt, warum Resistenzen sich in der Allgemeinbevölkerung nicht ausgebreitet haben und warum die Prävalenz Aciclovir-resistenter HSV durch die Anwendung von Valaciclovir vermutlich auch nicht ansteigen wird.

HSV-Resistenzen gegen Aciclovir, den aktiven Metaboliten von Valaciclovir, wurden anhand von Plaquereduktionsassays bei weniger als 1 % bei Immunkompetenten und etwa 5–6 % bei Immungeschwächten festgestellt. Diese Daten bestätigen beruhigenderweise, dass das etablierte Nutzen/Risiko-Profil von Valaciclovir bisher nicht durch die mögliche Resistenzentwicklung geschmälert wurde.

Die Inzidenz der Aciclovir-Resistenz ist stabil, hat sich in den annähernd dreißig Jahren, in denen Aciclovir auf dem Markt ist, nicht verändert und unterscheidet sich nicht zwischen behandelten Patienten und unbehandelten Personen.

Nach Auffassung des CHMP hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine umfassende Berechnung der Häufigkeiten von Resistenzen bei immunkompetenten und immungeschwächten Personen in den klinischen Studien abgeliefert.

Die zusammenfassende Schlussfolgerung ist die, dass sich die Prävalenz Aciclovir-resistenter HSV in den vergangenen drei Jahrzehnten nicht wesentlich verändert hat. Resistente HSV kommen bei Immunkompetenten selten (unter 1 %) und bei immunsupprimierten Patienten in einer Häufigkeit von ~5–6 % vor, die ebenfalls noch als gering anzusehen ist. Diese Daten sprechen für die Sicherheit der HSV-Therapie in beiden Patientengruppen. Dennoch sollte die Möglichkeit einer Resistenzzunahme kontinuierlich im Auge behalten werden.

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der CHMP vereinbarte, in diesen Abschnitt einen Hinweis einzufügen, dass Valaciclovir – in Form einer Suppressionstherapie in Kombination mit „Safer-Sex“-Praktiken – das Risiko einer Übertragung von Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen senkt.

Der Erfolg einer Chemotherapie oder Transplantation wird oft durch Infektionen während der Phase der Immunsuppression nach der Behandlung bzw. Operation beeinträchtigt. Besonders häufig kommt es zur Reaktivierung latenter Virusinfektionen (Bustamante 1991, Houglund 2001).

Der CHMP stellte fest, dass Studien, die die sichere und wirksame Anwendung von Valaciclovir stützen, nur bei HIV-Patienten und zumeist bei Patienten ohne hochgradige CD4-Depletion durchgeführt wurden. In diesen Studien zeigte sich Valaciclovir jedoch wirksam zur Behandlung des Herpes labialis (Fieberbläschen, Lippenbläschen), der Mukositis bei Chemotherapie oder Bestrahlung, der HSV-Reaktivierung aufgrund von Hautverjüngungsbehandlungen und des Herpes gladiatorum.

Andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, alle anderen Abschnitte der innerhalb der EU national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu überprüfen und angemessene Textänderungen vorzuschlagen, wo Diskrepanzen bestehen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen machte einen Vorschlag zur Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Valaciclovir und berücksichtigte dabei sämtliche pharmazeutischen Handelsformen und alle Dosierungen, die zurzeit in mindestens einem EU-Mitgliedstaat zugelassen sind. Es wurde eine spezifische Dokumentation vorgelegt, in der auch aktualisierte Daten berücksichtigt sind.

Der CHMP erachtete die Antworten und die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten Begründungen als zufriedenstellend.

Wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewünscht, wurde auch das Qualitätsmodul harmonisiert.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Texte für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussionen innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Valtrex und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG
UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1000 mg Filmtabletten

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 250 mg Valaciclovir

1 Filmtablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 500 mg Valaciclovir

1 Filmtablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 1000 mg Valaciclovir

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tablette mit 250 mg

Weißer, bikonvexer, länglicher Tablette mit einem weißen bis weißgrauen Kern, die auf einer Seite in blauer Tinte mit der Kennzeichnung „GX CE7“ versehen ist.

Tablette mit 500 mg

Weißer, bikonvexer, länglicher Tablette mit einem weißen bis weißgrauen Kern, die auf einer Seite mit der Prägung „GX CF1“ versehen ist.

Tablette mit 1000 mg

Weißer, bikonvexer, länglicher Tablette mit einem weißen bis weißgrauen Kern, die auf beiden Seiten mit einer Teilbruchrille und auf einer Seite in blauer Tinte mit der Kennzeichnung „GX CF2“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen – Herpes zoster

Valtrex ist angezeigt zur Behandlung von Herpes zoster (Gürtelrose) und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).

Valtrex ist angezeigt zur Behandlung von Herpes zoster bei Erwachsenen mit leichter oder mäßiger Immunsuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen

Valtrex ist angezeigt

- zur Behandlung und Suppression von HSV-Infektionen der Haut und Schleimhäute, einschließlich
 - Behandlung von primärem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen

- Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen
 - Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen
- zur Behandlung und Suppression von rezidivierenden HSV-Infektionen der Augen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine klinischen Studien bei immungeschwächten Patienten mit einer HSV-Infektion durchgeführt, deren Immunschwäche eine andere Ursache als eine HIV-Infektion hatte (siehe Abschnitt 5.1).

Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen

Valtrex ist angezeigt zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und –Erkrankung nach einer Organtransplantation bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen – Herpes zoster und Zoster ophthalmicus

Die Patienten sollten mit der Behandlung sobald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster beginnen. Es gibt keine Daten zu einer Behandlung, die mehr als 72 Stunden nach dem Auftreten des Hautausschlags begonnen wird.

Immunkompetente Erwachsene

Die Dosierung beträgt 3-mal täglich 1000 mg an 7 aufeinanderfolgenden Tagen (tägliche Gesamtdosis: 3000 mg). Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Immungeschwächte Erwachsene

Die Dosierung beträgt 3-mal täglich 1000 mg an mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen (tägliche Gesamtdosis: 3000 mg) und 2 Tage lang, nachdem die Läsionen verkrustet sind. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Bei immungeschwächten Patienten wird die Einleitung einer antiviralen Therapie innerhalb einer Woche nach der Bläschenbildung beziehungsweise zu jedem Zeitpunkt vor der vollständigen Verkrustung der Läsionen empfohlen.

Behandlung von Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Immunkompetente Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 500 mg (tägliche Gesamtdosis: 1000 mg). Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Die Behandlung von rezidivierenden HSV-Infektionen sollte über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen erfolgen. Bei Erstinfektionen, die schwerer sein können, kann es notwendig sein, die Behandlung auf 10 Tage auszudehnen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden. Bei rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen sollte dies möglichst während des Prodromalstadiums oder sofort nach Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome eines HSV-Rezidivs sein. Die Entwicklung von Läsionen kann verhindert werden, wenn Valtrex bei den ersten Anzeichen und Symptomen eines HSV-Rezidivs eingenommen wird.

Herpes labialis

Eine Dosierung von 2-mal täglich 2000 mg an einem Tag ist eine wirksame Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei Erwachsenen und Jugendlichen. Die zweite Dosis sollte im Abstand von etwa 12 Stunden (aber nicht früher als 6 Stunden) nach der ersten Dosis genommen werden. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Bei diesem Dosierungsschema sollte die Behandlung nicht länger als einen Tag dauern, da eine längere Behandlung keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gezeigt hat. Die Therapie sollte bei den ersten Symptomen eines Lippenherpes (z.B. Kribbeln, Jucken oder Brennen) begonnen werden.

Immungeschwächte Erwachsene

Zur Behandlung der Herpes-simplex-Virus-Infektion bei immungeschwächten Erwachsenen beträgt die Dosierung 2-mal täglich 1000 mg an mindestens 5 aufeinanderfolgenden Tagen unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des Immunstatus des Patienten. Bei Erstinfektionen, die schwerer sein können, kann es notwendig sein, die Behandlung auf 10 Tage auszudehnen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Um den größtmöglichen klinischen Nutzen zu erzielen, sollte die Behandlung innerhalb von 48 Stunden begonnen werden. Die Entwicklung der Läsionen sollte genau beobachtet werden.

Suppression von rezidivierenden Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Immunkompetente Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die Dosierung beträgt 1-mal täglich 500 mg. Einige Patienten mit häufigen Rezidiven (≥ 10 /Jahr ohne Therapie) können von einer Aufteilung der Tagesdosis von 500 mg auf 2-mal täglich 250 mg zusätzlich profitieren. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Die Behandlung sollte nach 6 bis 12 Monaten erneut beurteilt werden.

Immungeschwächte Erwachsene

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 500 mg. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Die Behandlung sollte nach 6 bis 12 Monaten erneut beurteilt werden.

Prophylaxe einer Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektion und -Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Die Dosierung von Valtrex beträgt 4-mal täglich 2000 mg. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Transplantation begonnen werden. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Üblicherweise beträgt die Behandlungsdauer 90 Tage, die jedoch bei Hochrisiko-Patienten möglicherweise verlängert werden muss.

Besondere Personengruppen

Kinder

Die Wirksamkeit von Valtrex bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von Valtrex bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung wie unten in Tabelle 1 gezeigt reduziert werden.

Bei Hämodialysepatienten (intermittierende Hämodialyse) sollte die Dosis nach der Hämodialyse eingenommen werden. Die Kreatinin-Clearance sollte regelmäßig überwacht werden, besonders in der Zeit, wenn sich die Nierenfunktion rasch verändert, z.B. unmittelbar nach einer Nierentransplantation oder während des Anwachsens des Transplantats (engraftment). Die Dosierung von Valtrex ist entsprechend anzupassen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Klinische Studien bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 1000 mg Valaciclovir zeigen, dass eine Anpassung der Dosis bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Zirrhose (bei erhaltener) nicht notwendig ist. Die pharmakokinetischen Daten bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Zirrhose (eingeschränkte Synthesefunktion der Leber und Hinweise auf einen portosystemischen Umgehungskreislauf) deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin. Jedoch ist die klinische Erfahrung begrenzt. Für höhere Dosierungen (4000 mg oder mehr pro Tag) siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 1: DOSISANPASSUNG FÜR PATIENTEN MIT NIERENFUNKTIONSSTÖRUNGEN

Anwendungsgebiete	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Valaciclovir-Dosis ^a
Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen		
<i>Behandlung eines Herpes zoster (Gürtelrose) bei immunkompetenten und immungeschwächten Erwachsenen</i>	≥ 50 30 bis 49 10 bis 29 10	3-mal täglich 1000 mg 2-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 500 mg
Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen		
<i>Behandlung einer HSV-Infektion</i>		
- immunkompetente Erwachsene und Jugendliche	≥ 30 < 30	2-mal täglich 500 mg 1-mal täglich 500 mg
- immungeschwächte Erwachsene	≥ 30 < 30	2-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 1000 mg
<i>Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen (alternatives 1-Tages-Schema)</i>	≥ 50 30 to 49 10 to 29 < 10	2-mal 2000 mg an einem Tag 2-mal 1000 mg an einem Tag 2-mal 500 mg an einem Tag 500 mg Einzeldosis
<i>Suppression einer HSV-Infektion</i>		
- immunkompetente Erwachsene und Jugendliche	≥ 30 < 30	1-mal täglich 500 mg ^b 1-mal täglich 250 mg
- immungeschwächte Erwachsene	≥ 30 < 30	2-mal täglich 500 mg 1-mal täglich 500 mg
Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen		
<i>CMV-Prophylaxe bei erwachsenen und jugendlichen Organtransplantat-Empfängern</i>	≥ 75 50 bis < 75 25 bis < 50 10 bis < 25 < 10 oder bei Dialyse	4-mal täglich 2000 mg 4-mal täglich 1500 mg 3-mal täglich 1500 mg 2-mal täglich 1500 mg 1-mal täglich 1500 mg

^a Hämodialysepatienten (intermittierende Hämodialyse): die Dosis sollte nach der Hämodialyse eingenommen werden.

^b Zur Suppression einer HSV-Infektion bei immunkompetenten Personen mit ≥ 10 Rezidiven/Jahr in der Vorgeschichte können mit 2-mal täglich 250 mg bessere Ergebnisse erzielt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Valaciclovir oder Aciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dehydratation

Wenn das Risiko einer Dehydratation besteht, was insbesondere bei älteren Patienten vorkommen kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und älteren Patienten

Da Aciclovir renal ausgeschieden wird, ist die Dosierung von Valaciclovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Da bei älteren Patienten die

Wahrscheinlichkeit für eine Einschränkung der Nierenfunktion erhöht ist, ist bei dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen und sollten daher engmaschig auf entsprechende Anzeichen überwacht werden. In den berichteten Fällen waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung von höheren Dosen von Valaciclovir bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Lebertransplantation

Es liegen keine Daten zur Anwendung von höheren Valaciclovir-Dosen (4000 mg oder mehr pro Tag) bei Patienten mit Lebererkrankungen vor. Spezifische Studien zur Anwendung von Valaciclovir bei lebertransplantierten Patienten wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung von mehr als 4000 mg sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Anwendung zur Behandlung des Herpes zoster

Besonders bei immungeschwächten Patienten sollte das klinische Ansprechen auf die Behandlung sorgfältig überwacht werden. Eine intravenöse antivirale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das Ansprechen auf die orale Therapie nicht für ausreichend erachtet wird.

Patienten mit kompliziertem Herpes zoster wie solche mit Beteiligung innerer Organe, disseminiertem Herpes zoster, Motorneuropathien, Enzephalitis und zerebrovaskulären Komplikationen sollten eine intravenöse antivirale Therapie erhalten.

Außerdem sollten immungeschwächte Patienten mit einem Zoster ophthalmicus und Patienten mit einem hohen Risiko für eine Dissemination und einer Beteiligung innerer Organe eine intravenöse antivirale Therapie erhalten.

Übertragung von Herpes genitalis

Den Patienten sollte geraten werden, bei bestehenden Symptomen keinen Geschlechtsverkehr zu haben, selbst wenn die antivirale Behandlung bereits begonnen wurde. Während der Suppressions-Therapie mit antiviralen Arzneimitteln ist die Virusausscheidung signifikant reduziert, jedoch besteht weiterhin das Risiko einer Übertragung. Es wird daher den Patienten empfohlen, zusätzlich zur Therapie mit Valaciclovir auf geschützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) zu achten.

Anwendung bei HSV-Infektionen der Augen

Das klinische Ansprechen auf die Therapie sollte bei diesen Patienten eng überwacht werden. Eine intravenöse antivirale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn es unwahrscheinlich ist, dass eine orale Therapie ausreichend ist.

Anwendung bei CMV-Infektionen

Daten zur Wirksamkeit von Valaciclovir bei etwa 200 Transplantationspatienten mit einem hohen Risiko für eine CMV-Erkrankung (z.B. Spender CMV-positiv/Empfänger CMV-negativ oder bei einer Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin) zeigen, dass Valaciclovir nur dann bei diesen Patienten angewendet werden sollte, wenn die Anwendung von Valganciclovir oder Ganciclovir aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen ist.

Die zur CMV-Prophylaxe benötigten hohen Dosen von Valaciclovir können im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen bei anderen Indikationen häufiger zu Nebenwirkungen, einschließlich neurologischen Störungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten sorgfältig auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden, und die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Valaciclovir sollte nur mit Vorsicht mit nephrotoxischen Arzneimitteln kombiniert werden, besonders

bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es sollte eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt für die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden, organischen Platinverbindungen, Iod-haltigen Kontrastmittel, Methotrexat, Pentamidin, Foscarnet, Ciclosporin und Tacrolimus.

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Nach der Gabe von 1000 mg Valaciclovir verringern Cimetidin und Probenecid die renale Ausscheidung von Aciclovir und erhöhen die AUC von Aciclovir um etwa 25% bzw. 45%, weil die aktive renale Ausscheidung von Aciclovir gehemmt wird. Werden Cimetidin und Probenecid zusammen mit Valaciclovir gegeben, erhöht sich die AUC von Aciclovir um etwa 65%. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel (einschließlich z.B. Tenofovir), die ebenfalls durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden oder die die aktive tubuläre Sekretion hemmen, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. Genauso können sich durch die Einnahme von Valaciclovir die Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei Patienten, die höhere Dosierungen von Valaciclovir erhalten (z.B. zur Herpes-zoster-Behandlung oder CVM-Prophylaxe), ist während der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die aktive tubuläre Sekretion hemmen, besondere Vorsicht geboten.

Bei einer gemeinsamen Anwendung von Valaciclovir und Mycophenolatmofetil, einem immunsuppressiven Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird, wurde ein Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil im Plasma gefunden. Bei gesunden Freiwilligen wurden keine Veränderungen der Spitzenkonzentrationen oder AUCs beobachtet, wenn Valaciclovir und Mycophenolatmofetil zusammen angewendet wurden. Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit der Anwendung dieser Kombination.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Schwangerschaftsregistern sind wenige Daten zur Anwendung von Valaciclovir und mäßig viele Daten zur Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft verfügbar. Hierzu wurde der Ausgang der Schwangerschaft bei Frauen erfasst, die Valaciclovir oder Aciclovir (oral oder intravenös), dem aktiven Metaboliten von Valaciclovir, ausgesetzt waren. Der Ausgang von 111 (Valaciclovir) und 1246 (Aciclovir) Schwangerschaften (29 bzw. 756 Schwangere hatten Valaciclovir bzw. Aciclovir während des ersten Trimenon erhalten) sowie die Erfahrungen aus der Vermarktung deuten nicht auf Missbildungen oder eine fötale/neonatale Toxizität hin. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität von Valaciclovir gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Valaciclovir sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung gegenüber den möglichen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Aciclovir, der Hauptmetabolit von Valaciclovir, tritt in die Muttermilch über. Bei der Einnahme einer therapeutischen Dosis von Valaciclovir durch die Mutter wird kein Effekt auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling erwartet, da die Menge, der das Kind ausgesetzt ist, weniger als 2% der therapeutischen Dosis von intravenösem Aciclovir zur Behandlung eines neonatalen Herpes entspricht (siehe Abschnitt 5.2). Valaciclovir sollte mit Vorsicht während der Stillzeit angewendet werden und nur, wenn klinisch indiziert.

Fertilität

Bei der oralen Verabreichung von Valaciclovir an Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität. Bei Verabreichung einer hohen parenteralen Aciclovir-Dosis an Ratten und Hunde wurden eine Hodenatrophie und eine Aspermatogenese beobachtet. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Valaciclovir an Menschen durchgeführt, jedoch wurden nach der Behandlung von 20 Patienten mit 400 bis 1000 mg Aciclovir täglich über einen Zeitraum von 6 Monaten keine Veränderungen der Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Valtrex sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden. Von der Pharmakologie des Wirkstoffs kann ein nachteiliger Einfluss auf diese Tätigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens einer Indikation von mit Valtrex in klinischen Studien behandelten Patienten berichtet wurden, sind Kopfschmerzen und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen wie thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom, akutes Nierenversagen und neurologische Störungen werden in anderen Abschnitten der Fachinformation genauer beschrieben.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach dem MedDRA-Organsystem und nach Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

Die Daten aus klinischen Studien wurden zur Bestimmung der Nebenwirkungshäufigkeiten verwendet, wenn es in den Studien einen Beleg für einen Zusammenhang mit der Valaciclovir-Behandlung gab.

Zur Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die während der Vermarktung, aber nicht in klinischen Studien, festgestellt wurden, wurde der konservativste Wert der Punktschätzung (sogenannte „Dreierregel“) verwendet. Für Nebenwirkungen, die sowohl während der Vermarktung als auch in klinischen Studien im Zusammenhang mit Valaciclovir beobachtet wurden, wurde die Nebenwirkungshäufigkeit aus den klinischen Studien verwendet. Die Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien basiert auf Daten von 5855 Patienten, die Valaciclovir für verschiedene Indikationen erhielten (Behandlung von Herpes zoster, Behandlung/Suppressionstherapie von Herpes genitalis und Behandlung von Lippenherpes).

Daten aus klinischen Studien

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Daten nach der Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Thrombozytopenie

Leukopenie wird hauptsächlich bei immungeschwächten Patienten berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: Verwirrtheit, Halluzination, Bewusstseinstörung, Tremor, Unruhe

Selten: Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Enzephalopathie, Koma, Psychosen

Neurologische Störungen, die manchmal schwerwiegend sein können, können mit einer Enzephalopathie in Zusammenhang stehen und zeigen sich in Verwirrtheit, Unruhe, Krampfanfälle, Halluzinationen und Koma. Diese Ereignisse sind im Allgemeinen reversibel und werden üblicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mit anderen Erkrankungen, die das Auftreten dieser Ereignisse begünstigen können (siehe Abschnitt 4.4), beobachtet. Bei Patienten nach einer Organtransplantation, die hohe Dosen Valtrex (8000 mg täglich) zur CMV-Prophylaxe erhalten hatten, traten neurologische Störungen häufiger auf als unter niedrigeren Dosierungen bei anderen Indikationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Durchfall

Gelegentlich: Bauchbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leber-Laborwerte (z.B. Bilirubin, Leberenzyme)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschläge einschließlich Photosensibilitätsreaktionen, Pruritus

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenschmerzen

Selten: Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (besonders bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhielten)

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Es wurde außerdem über eine intratubuläre Kristallablagerung von Aciclovir in der Niere berichtet. Auf eine angemessene Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung ist zu achten (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen zu besonderen Personengruppen

Bei der Behandlung von stark immunsupprimierten Patienten, insbesondere von Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, die im Rahmen von klinischen Studien hohe Dosen Valaciclovir (8000 mg täglich) über einen längeren Zeitraum erhielten, wurde über das Auftreten folgender, manchmal auch zusammen auftretender, Nebenwirkungen berichtet: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Patienten mit gleicher Grund- oder Begleiterkrankung beobachtet, die nicht mit Valaciclovir behandelt wurden.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Patienten, die zu hohe Valaciclovir-Dosen erhielten, wurden akutes Nierenversagen und neurologische Störungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Bewusstseinstörung, und Koma berichtet. Übelkeit und Erbrechen können ebenfalls auftreten. Es ist Vorsicht geboten, um versehentliche Überdosierungen zu vermeiden: viele der berichteten Fälle betrafen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und ältere Patienten, die wiederholt zu hohe Dosen erhielten, weil versäumt wurde, die Dosis angemessen zu reduzieren.

Maßnahmen

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Durch eine Hämodialyse kann Aciclovir wirkungsvoll aus dem Blut entfernt werden. Eine Hämodialyse kann daher als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nucleoside und Nucleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB11.

Wirkungsmechanismus

Valaciclovir, ein Virustatikum, ist der L-Valin-Ester von Aciclovir. Aciclovir ist ein Purin (Guanin)-Nucleosidanalogen.

Valaciclovir wird rasch und fast vollständig, vermutlich durch das Enzym Valaciclovir-Hydrolase zu Aciclovir und Valin hydrolysiert.

Aciclovir ist ein spezifischer Inhibitor von Herpesviren mit *In-Vitro*-Wirksamkeit gegen Herpes-simplex-Virus (HSV)- Typ 1 und 2, Varicella-zoster-Virus (VZV), Zytomegalie-Virus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und das menschliche Herpes-Virus 6 (HHV-6). Aciclovir wird im Organismus zu Aciclovir-triphosphat phosphoryliert, welches eine Hemmung der Herpes-Virus-DNA-Synthese bewirkt.

Der erste Schritt der Phosphorylierung erfordert die Aktivität eines virusspezifischen Enzyms. In Herpes-simplex-, Varicella-zoster- und Epstein-Barr-Virus-infizierten Zellen ist dieses Enzym die virusspezifische Thymidinkinase, die nur in virusinfizierten Zellen vorhanden ist. In CMV-infizierten Zellen wird die Phosphorylierung zumindest teilweise durch eine Phosphotransferase (UL97) vermittelt. Die Notwendigkeit des Vorhandenseins eines virusspezifischen Enzyms zur Aktivierung von Aciclovir erklärt die selektive Wirkung dieses Arzneistoffs.

Der letzte Schritt der Phosphorylierung (Umwandlung des Mono- in das Triphosphat) erfolgt dann durch zelluläre Kinasen. Aciclovir-triphosphat hemmt kompetitiv die Virus-DNA-Polymerase und führt nach Einbau in die Virus-DNA zum Kettenabbruch bei der DNA-Synthese. Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer Blockierung der Virusreplikation.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Aciclovir-Resistenz beruht meistens auf einem Fehlen der Thymidinkinase, was mit einem Selektionsnachteil im Wirt verbunden ist. Veränderungen der Thymidinkinase oder der DNA-Polymerase führen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir. Die Virulenz dieser Virus-Varianten ist mit denen des Wildtyps vergleichbar.

An klinischen HSV- und VZV-Isolaten von Patienten, die Aciclovir zur Behandlung oder zur Prophylaxe erhielten, konnte gezeigt werden, dass eine herabgesetzte Empfindlichkeit von Viren gegenüber Aciclovir bei immunkompetenten Patienten extrem selten ist und bei stark immunsupprimierten Patienten, z. B. Organ- oder Knochenmarktransplantatempfängern, HIV-Infizierten und Patienten, die wegen maligner Erkrankungen Chemotherapeutika erhielten, gelegentlich vorkommt.

Klinische Studien

Varicella-zoster-Virus-Infektionen

Valtrex beschleunigt die Beseitigung des Schmerzes: es vermindert die Schmerzdauer und den Anteil der Patienten mit durch Herpes-zoster verursachten Schmerzen, einschließlich akute Schmerzen und bei Patienten über 50 Jahre auch Schmerzen durch eine post-herpetische Neuralgie. Valtrex vermindert das Risiko von Komplikationen bei Zoster ophthalmicus.

Eine intravenöse Therapie ist bei immungeschwächten Patienten im Allgemeinen die Standard-Behandlung von Herpes zoster. Begrenzte Daten zeigten jedoch einen klinischen Nutzen von Valaciclovir bei der Behandlung von VZV-Infektionen (Herpes zoster) bei bestimmten immungeschwächten Patienten einschließlich solchen mit soliden malignen Tumoren, HIV, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, Leukämien und nach Stammzell-Transplantationen.

Herpes-simplex-Virus-Infektionen

Zur Behandlung einer HSV-Infektion der Augen sollte Valaciclovir gemäß der gültigen Therapie-Leitlinien angewendet werden.

Es wurden klinische Studien durchgeführt, in denen Valaciclovir zur Behandlung und Suppression von Herpes genitalis bei HIV-Patienten eingesetzt wurde. Diese Patienten hatten eine mittlere CD4-Zahl von > 100 Zellen/mm³. Zur Suppression von symptomatischen Rezidiven waren 2-mal 500 mg Valaciclovir täglich einer einmal täglichen Gabe von 1000 mg überlegen. Zur Behandlung von Rezidiven waren 2-mal 1000 mg Valaciclovir täglich vergleichbar mit der oralen Gabe von 5-mal 200 mg Aciclovir täglich in Bezug auf die Dauer der Herpes-Erkrankung. Valaciclovir wurde nicht bei stark immunsupprimierten Patienten untersucht.

Die Wirksamkeit von Valaciclovir zur Behandlung von anderen HSV-Hautinfektionen wurde beschrieben. Es wurde gezeigt, dass Valaciclovir bei der Behandlung von Herpes labialis (Lippenherpes), Schleimhautentzündung aufgrund von Chemotherapie oder Radiotherapie, Reaktivierung einer HSV-Infektion im Gesichtsbereich und Herpes gladiatorum wirksam ist. Basierend auf den Erfahrungen mit Aciclovir, ist Valaciclovir wahrscheinlich so wirksam wie Aciclovir bei der Behandlung von Erythema multiforme, Eczema herpeticum und herpetischer Paronychia.

Es hat sich gezeigt, dass Valaciclovir das Risiko einer Übertragung von Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen reduzieren kann, wenn es zur Suppressions-Therapie in Kombination mit geschütztem Geschlechtsverkehr angewendet wird. Die Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 1484 heterosexuellen, immunkompetenten, erwachsenen Paaren, von denen ein Partner eine HSV-2-Infektion hatte, zeigten eine signifikante Reduktion des Übertragungsrisikos: um 75% (symptomatische HSV-2-Infektion), 50% (HSV-2-Serokonversion) und 48% (HSV-2-Infektion insgesamt) für Valaciclovir im Vergleich zu Placebo. Bei den Patienten, die in einer Teilstudie zur Untersuchung der Virusausscheidung teilgenommen hatten, verminderte Valaciclovir signifikant die Ausscheidung um 73% im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.4 für zusätzliche Informationen zur Verminderung der Übertragung).

Zytomegalie-Virus-Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Wird Valaciclovir bei Patienten mit Organtransplantationen (Niere, Herz) zur CMV-Prophylaxe angewendet, wird das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen, opportunistischen Infektionen und anderen Herpes-Virus-Infektionen (HSV, VZV) vermindert. Es gibt keine direkte Vergleichsstudie mit

Valganciclovir, um das optimale therapeutische Management von Patienten Organtransplantation zu bestimmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valaciclovir ist eine Vorstufe (Prodrug) von Aciclovir. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir aus Valaciclovir ist ca. 3,3- bis 5,5-fach höher im Vergleich zu oralem Aciclovir. Nach der oralen Einnahme wird Valaciclovir gut resorbiert und rasch und fast vollständig zu Aciclovir und Valin hydrolysiert. Diese Umwandlung wird wahrscheinlich durch ein Enzym, das in der Leber gebildet wird, katalysiert (Valaciclovir-Hydrolase). Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir beträgt nach Einnahme von 1000 mg Valaciclovir, 54% und nimmt durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht ab. Die Pharmakokinetik von Valaciclovir verläuft nicht dosisproportional. Der Anteil und das Ausmaß der Resorption nimmt mit steigender Dosis ab, was zu einem weniger als proportionalen Anstieg von C_{max} im therapeutischen Dosierungsbereich und zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Dosen über 500 mg führt. Die geschätzten pharmakokinetischen (PK-)Parameter von Aciclovir nach der Gabe einer einzelnen Dosis von 250 bis 2000 mg Valaciclovir bei gesunden Personen mit normaler Nierenfunktion sind nachfolgend dargestellt.

PK-Parameter von Aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogramm/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	Stunden (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.mikrogramm/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = Spitzenkonzentration; T_{max} = Zeit bis zur Spitzenkonzentration; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Werte für C_{max} und AUC zeigen Mittelwerte ± Standardabweichung. Werte für T_{max} zeigen den Mittelwert und den Bereich.

Die Spitzenkonzentrationen von unverändertem Valaciclovir im Plasma betragen nur etwa 4% der entsprechenden Aciclovir-Spiegel und wurden 30 bis 100 Minuten nach oraler Gabe gemessen. Drei Stunden nach Einnahme der Dosis war Valaciclovir im Plasma nicht mehr messbar. Valaciclovir und Aciclovir haben sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachgabe ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil. Die Pharmakokinetik von Valaciclovir und Aciclovir nach der oralen Einnahme von Valaciclovir wird durch eine Herpes-zoster-, Herpes-simplex- und HIV-Infektion im Vergleich zu der bei gesunden Erwachsenen nicht signifikant verändert. Bei Transplantat-Empfängern, die 4-mal täglich 2000 mg erhielten, waren die Spitzenkonzentrationen von Aciclovir ähnlich oder höher als bei gesunden Freiwilligen, die die gleiche Dosis erhalten hatten. Die geschätzten täglichen AUCs sind merklich größer.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Valaciclovir ist sehr gering (15%). Die Aufnahme in die Zerebrospinalflüssigkeit, die durch das Verhältnis von CSF/Plasma-AUC bestimmt wird, ist unabhängig von der Nierenfunktion und beträgt etwa 25% für Aciclovir und den Metaboliten 8-OH-ACV sowie etwa 2,5% für den Metaboliten CMMG.

Biotransformation

Nach Einnahme wird Valaciclovir durch einen First-pass-Metabolismus im Darm und in der Leber zu Aciclovir und L-Valin umgewandelt. Aciclovir wird zu einem kleinen Teil durch Alkohol- und Aldehyddehydrogenase bzw. durch Aldehydoxidase in die Metaboliten 9-(Carboxymethoxy)-methylguanin (CMMG) bzw. 8-Hydroxy-Aciclovir (8-OH-ACV) umgewandelt. Aciclovir macht

ungefähr 88% der gesamten Plasmakonzentration aus, CMMG 11% und 8-OH-ACV 1%. Valaciclovir und Aciclovir werden nicht vom Cytochrom-P-450-Enzymsystem metabolisiert.

Elimination

Valaciclovir wird im Urin hauptsächlich als Aciclovir (mehr als 80% der im Urin wiedergefundenen Dosis) und in Form des Aciclovir-Metaboliten CMMG (etwa 14% der im Urin wiedergefundenen Dosis) ausgeschieden. Der Metabolit 8-OH-ACV wird nur in geringen Mengen im Urin nachgewiesen (< 2% der im Urin wiedergefundenen Dosis). Weniger als 1% der angewendeten Valaciclovir-Dosis werden im Urin unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir im Plasma sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachgabe von Valaciclovir etwa 3 Stunden.

Besondere Personengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Ausscheidung von Aciclovir korreliert mit der Nierenfunktion. Die Plasmakonzentration von Aciclovir steigt mit der Schwere der Nierenfunktionsstörung. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium beträgt die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir nach der Einnahme von Valaciclovir etwa 14 Stunden im Vergleich zu etwa 3 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Konzentration von Aciclovir und seiner Metaboliten CMMG und 8-OH-ACV im Plasma und in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) wurde im Steady-State untersucht, nachdem 6 Personen mit normaler Nierenfunktion (mittlere Kreatinin-Clearance 111 ml/min, Bereich 91-144 ml/min) alle 6 Stunden 2000 mg und 3 Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (mittlere CL_{cr} 26 ml/min, Bereich 17-31 ml/min) 1500 mg alle 12 Stunden erhalten hatten. Im Plasma und in der CSF waren die Konzentrationen von Aciclovir, CMMG und 8-OH-ACV bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen im Durchschnitt 2-, 4- bzw. 5-6-mal höher als bei Personen mit normaler Nierenfunktion.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten deuten darauf hin, dass durch die eingeschränkte Leberfunktion die Umwandlung von Valaciclovir zu Aciclovir langsamer erfolgt, die Umwandlung selber aber nicht beeinträchtigt ist. Die Halbwertszeit von Aciclovir ist nicht beeinträchtigt.

Schwangere Frauen

Eine klinische Studie zur Pharmakokinetik von Valaciclovir und Aciclovir während des späten Stadiums der Schwangerschaft zeigte, dass eine Schwangerschaft die Pharmakokinetik von Valaciclovir nicht beeinflusst.

Aufnahme in die Muttermilch

Nach Einnahme einer 500 mg-Dosis Valaciclovir wurden in der Muttermilch von stillenden Frauen Aciclovir-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) gefunden, die dem 0,5 bis 2,3fachen der entsprechenden Aciclovir-Konzentration im mütterlichen Serum entsprachen. Die mittlere Aciclovir-Konzentration in der Muttermilch war 2,24 µg/ml (9,95 µmol/l). Bei einer Valaciclovir-Dosierung für die Mutter von 500 mg 2-mal täglich wäre der zu stillende Säugling einer Aciclovir-Konzentration von ca. 0,61 mg/kg/Tag ausgesetzt. Die Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir aus der Muttermilch war ähnlich wie die aus dem Plasma. Unverändertes Valaciclovir wurde weder im mütterlichen Serum noch in der Muttermilch oder im Urin des Kindes gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten durch die orale Gabe von Valaciclovir nicht beeinträchtigt.

Valaciclovir war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Valaciclovir wird fast vollständig zu Aciclovir metabolisiert. Bei international anerkannten Tests erzeugte die subkutane Verabreichung von Aciclovir keinen teratogenen Effekt bei Ratten oder Kaninchen. In weiteren Studien an Ratten wurden fötale Missbildungen und maternaltoxische Effekte bei subkutan verabreichten Dosen beobachtet, die einen Plasmaspiegel von Aciclovir von 100 microgramm/ml ergaben (> 10-fach höher als eine 2000 mg Einzeldosis Valaciclovir bei Menschen mit normaler Nierenfunktion).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon K90
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Polysorbat 80 (nur bei den Tabletten mit 500 und 1000 mg)
Blaue Drucktinte FT203, die Brilliantblau (E133) enthält (nur bei den Tabletten mit 250 und 1000 mg)
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabletten mit 250 mg und 1000 mg
2 Jahre

Tabletten mit 500 mg
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid/Aluminiumfolie

Tabletten mit 250 mg
Packungen mit 60 Tabletten

Tabletten mit 500 mg
Packungen mit 10, 30, 42, 90 oder 112 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tabletten mit 1000 mg
Packungen mit 21 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 250 mg Valaciclovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 500 mg Valaciclovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
10 Tabletten
30 Tabletten
42 Tabletten
90 Tabletten
112 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1000 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Valaciclovirhydrochlorid, entsprechend 1000 mg Valaciclovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
21 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1000 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaciclovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
Valtrex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1000 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]
Valaclovir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Valtrex und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valtrex beachten?
3. Wie ist Valtrex einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valtrex aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VALTREX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Valtrex gehört zur Gruppe der antiviralen Arzneimittel. Es wirkt, indem es das Wachstum von Viren wie das Herpes-simplex-Virus (HSV), das Varizella-zoster-Virus (VZV) und das Zytomegalie-Virus (CMV) hemmt.

Valtrex wird angewendet

- zur Behandlung der Gürtelrose (bei Erwachsenen)
- zur Behandlung von HSV-Infektionen der Haut und von Genitalherpes (bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre). Es wird auch angewendet um ein Wiederauftreten dieser Infektionen zu verhindern.
- zur Behandlung von Lippenherpes (bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre)
- zur Vorbeugung von CMV-Infektionen nach Organtransplantationen (bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre).
- zur Behandlung und Vorbeugung von HSV-Infektionen der Augen

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VALTREX BEACHTEN?

Valtrex darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Valaciclovir oder Aciclovir oder einen der in Abschnitt 6 aufgeführten sonstigen Bestandteile sind.
- Nehmen Sie Valtrex nicht ein, wenn dies auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Valtrex einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valtrex ist erforderlich

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Valtrex einnehmen, wenn

- **Sie Probleme mit den Nierenn haben**
- **Sie Probleme mit der Leber haben**
- **Sie älter als 65 Jahre sind**
- **Ihr Immunsystem geschwächt ist.**

Wenn Sie nicht sicher sind, ob dies auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Valtrex einnehmen.

Verhütung der Übertragung von Genitalherpes

Falls Sie Valtrex einnehmen, um Herpes im Genitalbereich zu behandeln oder vorzubeugen, oder falls Sie früher einmal Genitalherpes hatten, sollten Sie sich weiterhin beim Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) schützen, auch indem Sie Kondome benutzen. Dies ist wichtig, um zu verhindern, dass Sie die Infektion auf andere übertragen. Falls Sie wunde Stellen oder Bläschen im Genitalbereich haben, sollten Sie keinen Sex haben.

Bei Einnahme von Valtrex mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie pflanzliche Mittel, handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Auswirkungen auf die Nieren haben. Dies sind z. B.: Aminoglykoside, organische Platinverbindungen, Jod-haltige Kontrastmittel, Methotrexat, Pentamidin, Foscarnet, Ciclosporin, Tacrolimus, Cimetidin und Probenecid.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker immer über andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, wenn Sie Valtrex zur Behandlung einer Gürtelrose einnehmen oder nachdem Sie eine Organtransplantation hatten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird normalerweise nicht empfohlen, Valtrex während der Schwangerschaft einzunehmen. Falls Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein oder planen, schwanger zu werden, nehmen Sie Valtrex nicht ein, ohne vorher Ihren Arzt um Rat zu fragen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird Ihr Arzt den Nutzen der Einnahme von Valtrex gegen das Risiko für Ihr Baby abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Valtrex kann Nebenwirkungen verursachen, die Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs beeinträchtigen können.

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie durch die Nebenwirkungen beeinträchtigt sind.

3. WIE IST VALTREX EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Valtrex immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die einzunehmende Dosis hängt davon ab, warum Ihr Arzt Ihnen Valtrex verordnet hat. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Behandlung der Gürtelrose

- Die übliche Dosis beträgt 1000 mg (eine 1000 mg-Tablette oder zwei 500 mg-Tabletten) 3-mal täglich.
- Nehmen Sie Valtrex 7 Tage lang ein.

Behandlung von Lippenherpes

- Die übliche Dosis beträgt 2000 mg (zwei 1000 mg-Tabletten oder vier 500 mg-Tabletten) 2-mal täglich.
- Die zweite Dosis sollte 12 Stunden (aber nicht früher als 6 Stunden) nach der ersten Dosis eingenommen werden.
- Nehmen Sie Valtrex nur einen Tag lang ein (zwei Dosen).

Behandlung von HSV-Infektionen der Haut und Genitalherpes

- Die übliche Dosis beträgt 500 mg (eine 500 mg-Tablette oder zwei 250 mg-Tabletten) 2-mal täglich.
- Bei der ersten Infektion nehmen Sie Valtrex 5 Tage lang ein oder, falls Ihr Arzt es Ihnen so verordnet, bis zu 10 Tage lang. Bei wieder auftretenden Infektionen beträgt die Dauer der Behandlung normalerweise 3 bis 5 Tage.

Vermeidung des Wiederauftretens von HSV-Infektionen, wenn Sie schon einmal eine HSV-Infektion hatten

- Die übliche Dosis ist eine 500 mg-Tablette 1-mal täglich.
- Für manche Personen, bei denen die HSV-Infektion häufig wieder auftritt, kann es von Nutzen sein, 2-mal täglich eine 250 mg-Tablette einzunehmen.
- Nehmen Sie Valtrex so lange ein, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen.

Vorbeugung einer Infektion mit CMV (*Zytomegalie-Virus*)

- Die übliche Dosis beträgt 2000 mg (zwei 1000 mg-Tabletten oder vier 500 mg-Tabletten) 4-mal täglich.
- Nehmen Sie die Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden ein.
- Üblicherweise werden Sie so bald wie möglich nach Ihrer Operation mit der Einnahme von Valtrex beginnen.
- Nehmen Sie Valtrex nach Ihrer Operation etwa 90 Tage lang ein, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen.

Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung von Valtrex anpassen, wenn

- Sie über 65 Jahre alt sind
 - Sie ein geschwächtes Immunsystem haben
 - Sie Nierenprobleme haben
- ➔ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Valtrex einnehmen.

Wie das Arzneimittel einzunehmen ist

- Nehmen Sie das Arzneimittel ein.
- Schlucken Sie die ganze Tablette mit Wasser herunter.
- Nehmen Sie Valtrex jeden Tag zur selben Zeit ein.
- Nehmen Sie Valtrex nach den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers ein.

Menschen über 65 Jahre oder mit Nierenfunktionsstörungen

Während Sie Valtrex einnehmen, ist es sehr wichtig, dass Sie über den Tag regelmäßig Wasser trinken. Dies hilft, Nebenwirkungen zu verringern, die die Nieren oder das Nervensystem beeinträchtigen können. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig auf Anzeichen solcher Nebenwirkungen hin

überwachen. Nebenwirkungen auf das Nervensystem könnten z. B. ein Gefühl von Verwirrtheit oder Unruhe sein, oder eine ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Benommenheit.

Wenn Sie eine größere Menge von Valtrex eingenommen haben, als Sie sollten

Valtrex ist normalerweise nicht schädlich, wenn Sie nicht über mehrere Tage zu viel davon einnehmen. Wenn Sie zu viele Tabletten einnehmen, kann es sein, dass Ihnen übel wird, Sie sich erbrechen beziehungsweise verwirrt, unruhig oder ungewöhnlich schläfrig sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie zu viel Valtrex eingenommen haben. Nehmen Sie die Tablettenpackung dafür mit.

Wenn Sie die Einnahme von Valtrex vergessen haben

- Wenn Sie vergessen haben, Valtrex einzunehmen, nehmen Sie es, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es dann aber schon fast Zeit ist für Ihre nächste Dosis, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Valtrex bei manchen Menschen zu Nebenwirkungen führen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Reaktionen, auf die Sie achten müssen:

- Schwere allergische Reaktionen (*Anaphylaxie*). Diese sind selten bei Einnahme von Valtrex und gehen einher mit rascher Entwicklung von Symptomen einschließlich:
 - Rötung, juckender Hautausschlag
 - Anschwellen der Lippen, des Gesichts, des Halses und Rachens, das Atembeschwerden verursacht (*Quincke-Ödem*)
 - Blutdruckabfall, der zum Kollaps führt.
- ➔ Wenn Sie eine allergische Reaktion entwickeln, nehmen Sie Valtrex nicht mehr ein und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten)

- Kopfschmerzen

Häufig (betrifft bis zu 1 von 10 Behandelten):

- Übelkeit
- Schwindel
- Erbrechen
- Durchfall
- Hautreaktionen nach Sonneneinstrahlung (*Photosensibilität*)
- Hautausschlag

Gelegentlich (betrifft bis zu 1 von 100 Behandelten)

- Verwirrtheit
- Sehen oder Hören von Dingen, die nicht da sind (*Halluzinationen*)
- Starke Benommenheit
- Zittern
- Unruhe

Diese Nebenwirkungen auf das Nervensystem treten üblicherweise bei Menschen mit Nierenfunktionsstörungen, bei älteren Menschen oder bei Patienten nach einer Organtransplantation auf, die hohe Valtrex-Dosen von 8 Gramm oder mehr pro Tag einnehmen. Sie bessern sich normalerweise, wenn Valtrex abgesetzt oder die Dosis reduziert wird.

Andere gelegentlich auftretende Nebenwirkungen:

- Kurzatmigkeit (*Dyspnoe*)
- Magenbeschwerden
- Hautausschlag, manchmal mit Juckreiz, Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Schmerzen im unteren Rücken (Nierenschmerzen)

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt werden können:

- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (*Leukopenie*)
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, das sind Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen (*Thrombozytopenie*)
- Anstieg von Substanzen, die in der Leber produziert werden.

Selten (betrifft bis zu 1 von 1000 Behandelten)

- Unsicherer Gang und fehlende Koordination (*Ataxie*)
- langsame, verwaschene Sprache (*Dysarthrie*)
- Krampfanfälle
- veränderte Hirnfunktionen (*Enzephalopathie*)
- Bewusstlosigkeit (*Koma*)
- wirre oder unruhige Gedanken

Diese Nebenwirkungen auf das Nervensystem treten üblicherweise bei Menschen mit Nierenfunktionsstörungen, bei älteren Menschen oder bei Patienten nach einer Organtransplantation auf, die hohe Valtrex-Dosen von 8 Gramm oder mehr pro Tag einnehmen. Sie bessern sich normalerweise, wenn Valtrex abgesetzt oder die Dosis reduziert wird.

Andere selten auftretende Nebenwirkungen:

- Nierenfunktionsstörungen, die dazu führen können, dass Sie wenig oder nicht Wasser lassen können

5. WIE IST VALTREX AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Valtrex nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum (Verwendbar bis:) bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht über 30°C lagern.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Valtrex enthält

- Der Wirkstoff ist Valaciclovir. Jede Tablette enthält 250 mg, 500 mg oder 1000 mg Valaciclovir (als Valaciclovirhydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon K90

Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Polysorbat 80 (nur bei den Tabletten mit 500 und 1000 mg)
Blaue Drucktinte FT203, die Brilliantblau enthält (E133) (nur bei den Tabletten mit 250 mg und 1000 mg)
Carnaubawachs

Wie Valtrex aussieht und Inhalt der Packung

Valtrex Tabletten sind in Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid/Aluminiumfolie verpackt.

Valtrex 250 mg Tabletten sind in Packungen mit 60 Filmtabletten erhältlich. Sie sind weiß und auf einer Seite mit „GX CE7“ gekennzeichnet.

Valtrex 500 mg Tabletten sind in Packungen mit 10, 30, 42, 90 oder 112 Filmtabletten erhältlich. Sie sind weiß und auf einer Seite mit „GX CF1“ gekennzeichnet.

Valtrex 1000 mg Tabletten sind in Packungen mit 21 Filmtabletten erhältlich. Sie sind weiß und auf einer Seite mit „GX CF2“ gekennzeichnet.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
<{Tel.-Nr.:}>
<{Fax-Nr.:}>
<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich, Bulgarien, Zypern, Tschechische Republik, Estland, Finnland, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Lettland, Litauen, Malta, Norwegen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slovenien, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich: Valtrex

Frankreich, Belgien, Dänemark, Italien, Luxemburg, Niederlande: Zelitrex

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]