

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Valtrex™

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg valaciclovir под формата на valaciclovir hydrochloride.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

Valtrex таблетки е показан за лечение на херпес зостер. Valtrex повлиява болката, свързана с херпесната инфекция, като намалява нейната продължителност и спомага за намаляване броя на болните с остра и следхерпесна невралгия.

Valtrex е показан и за лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex virus (HSV) инфекции на кожата и лигавиците, включително начален и рецидивиращ генитален херпес.

Valtrex може да предпази от развитието на лезии, когато се приема при първите симптоми на рецидивиращи HSV инфекции.

Valtrex е показан за профилактика (супресия) на рецидивиращи HSV инфекции на кожата и лигавиците, включително генитален херпес.

Valtrex може да намали риска от предаването на генитален херпес, когато се прилага като супресивна терапия в комбинация с безопасен секс (употреба на кондоми).

Valtrex е показан за профилактика на Cytomegalovirus (CMV) инфекции и заболявания след трансплантация на орган (напр. при бъбречна трансплантация).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Лечение на херпес зостер:

Дозировката при възрастни е 1000 mg Valtrex 3 пъти дневно за период от 7 дни.

Лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex virus:

Дозировката при възрастни е 500 mg Valtrex два пъти дневно.

При рецидиви лечението трябва да продължава 3 до 5 дни. При началните епизоди, които могат да бъдат по-тежки, лечението може да се удължи от 5 до 10 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано. При рецидиви на HSV инфекции най-добре е лечението да се провежда по време на продромалния период или веднага след появата на първите сигнали или симптоми.

Профилактика (супресия) на рецидивиращи HSV инфекции:

При имунокомпетентни възрастни пациенти дозировката е 500 mg Valtrex веднъж дневно.

При имунокомпрометирани възрастни пациенти дозировката е 500 mg два пъти дневно.

Намаляване риска от предаването на генитален херпес:

При имунокомпетентни хетеросексуални пациенти с 9 и повече рецидиви на болестта за година дозировката за инфектирания партньор е 500 mg Valtrex веднъж дневно. Пациентите трябва да практикуват безопасен секс (употреба на кондоми).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 10940/01.06.05

675/31.05.05 *M. Dimitrova*

формата на valaciclovir



Няма данни за намаляване на риска от предаване на генитален херпес при други популации пациенти.

**Профилактика на Cytomegalovirus CMV инфекция и заболяване:
Дозировка при възрастни и подрастващи (над 12-годишна възраст)**

Дозировката е 2 g Valtrex четири пъти дневно, като приемът трябва да започне колкото е възможно по-скоро след трансплантацията. Тази дозировка се намалява в съответствие с креатининовия клирънс (виж по-долу Дозировка при пациенти с бъбречни увреждания). Обикновено лечението продължава 90 дни, но при високорискови болни може да се наложи удължаването му.

Дозировка при бъбречни увреждания:

Лечение на херпес зостер, лечение и профилактика (супресия) на HSV инфекции и намаляване на риска за предаване на генитален херпес: Дозировката на Valtrex трябва да се намали при пациенти със значително увредена бъбречна функция както следва:

Терапевтични показания	Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка на Valtrex
<i>Herpes Zoster</i>	15-30	1g два пъти дневно
	<15	1 g веднъж дневно
<i>Лечение на HSV инфекции (500 mg два пъти дневно)</i>	<15	500 mg веднъж дневно
<i>Профилактика (супресия) на HSV инфекции:</i>		
- имунокомпетентни пациенти	<15	250 mg веднъж дневно
- имунокомпрометирани пациенти	<15	500 mg веднъж дневно
<i>Намаляване на риска за предаване на генитален херпес:</i>	<15	250 mg веднъж дневно

При болни на хемодиализа се препоръчват същите дози Valtrex, както за болните с креатининов клирънс по-малко от 15 ml/min, прилагани след хемодиализата.

Профилактика на CMV:

При болни с увредена бъбречна функция дозировката на Valtrex трябва да се коригира както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка на Valtrex
≥ 75	2 g четири пъти дневно
50 - 75	1,5 g четири пъти дневно
25 - 50	1,5 g три пъти дневно
10 - 25	1,5 g два пъти дневно
<10 или диализа*	1,5 g веднъж дневно

* При болни на хемодиализа Valtrex трябва да се прилага след хемодиализата.

Креатининовият клирънс трябва да се следи често, по-специално през периоди, когато бъбречната функция бързо се променя, например непосредствено след трансплантацията. В съответствие с това се коригира дозировката на Valtrex.

Дозировка при чернодробни увреждания:

Клинични изпитвания с единична доза от 1 g Valtrex показват, че при болни с лека или умерено тежка цироза (чернодробните синтезни функции са запазени) не е необходима



корекция на дозировката. Фармакокинетичните данни при болни с напреднала цироза (увреден синтез и данни за портално-системни колатерали) не показват нужда от корекция на дозировката, клиничният опит, обаче, е ограничен. Относно по-големите дози (4 g и повече дневно) виж 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Дозировка при деца:

Няма данни за дозировката на лекарствения продукт при деца.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

Не се налага промяна на дозата, ако няма значително увреждане на бъбречната функция (виж по-горе Дозировка при бъбречни увреждания). Необходимо е поддържане на достатъчно оводняване на организма.

4.3. Противопоказания

Valtrex е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителност към valaciclovir, aciclovir или някоя от останалите съставки на лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хидратационен статус:

При болните, изложени на риск от обезводняване, по-специално пациентите в напреднала възраст, трябва да се вземат мерки за осигуряване на адекватен прием на течности.

Употреба при бъбречни увреждания:

Дозировката на Valtrex трябва да се коригира при болни с бъбречни увреждания (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение). Болните с анамнестични данни за бъбречно увреждане са изложени и на повишен риск от неврологични реакции (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Употреба на по-големи дози Valtrex при чернодробни увреждания и чернодробна трансплантация:

Няма данни за употребата на по-големи дози Valtrex (4 g и повече дневно) при пациенти с чернодробно заболяване, поради това трябва да се подхожда внимателно при прилагане на по-големи дози Valtrex при тези пациенти. Специфични изпитвания с Valtrex при чернодробна трансплантация не са провеждани. Показано е, обаче, че профилактиката с големи дози aciclovir подтиска CMV инфекцията и болестта.

Употреба при генитален херпес:

Супресивната терапия с Valtrex намалява риска от предаването на генитален херпес. Тя не лекува гениталния херпес и не премахва напълно риска от предаването му. Като допълнение към терапията с Valtrex се препоръчва пациентите да практикуват безопасен секс (употреба на кондоми).

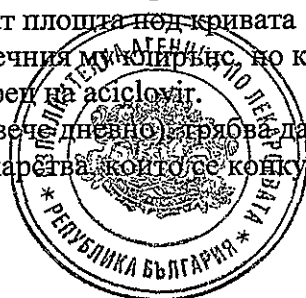
4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клинично значими взаимодействия не са установени.

Aciclovir се излъчва предимно непроменен в урината чрез активна бъбречна тубулна секреция. Всички успоредно приемани лекарства, които се конкурират с този механизъм, може да предизвикат повишаване на плазмените концентрации на aciclovir след прием на Valtrex.

След прием на 1 g Valtrex cimetidine и probenecid увеличават площта под кривата концентрация-време (AUC) на aciclovir чрез намаляване на бъбречния му клирънс, но корекция в дозата не е необходима, поради широкият терапевтичен прозорец на aciclovir.

При пациенти, приемащи по-големи дози Valtrex (4 g и повече дневно) трябва да се подхожда внимателно по време на успоредно приложение на лекарства, които се конкурират с



aciclovir за елиминиране през бъбреците, поради възможността за повишаване на плазмените концентрации на едното или и двете лекарства или техните метаболити. Увеличение на AUC на aciclovir и на активния метаболит на mусорphenolate mofetil (имуносупресор, прилаган при пациенти с трансплантация), се установява при успоредното приложение на двете лекарства.

Внимание (и проследяване промените в бъбречната функция) е необходимо и при приложение на по-големи дози Valtrex (4 g и повече дневно) успоредно с лекарства (напр. cyclosporin и tacrolimus), повлияващи други аспекти на бъбречната физиология.

4.6. Бременност и кърмене

Тератогенност:

Valaciclovir не е тератогенен при плъхове и зайци. Valaciclovir почти напълно се метаболизира до aciclovir. Подкожното приложение на aciclovir в международно утвърдени тестове няма тератогенен ефект при плъхове и зайци. В допълнителни изследвания при плъхове са наблюдавани увреждания на фетуса при подкожни дози, които продуцират плазмени нива до 100 ($\mu\text{g/ml}$) и токсичност за майката.

Фертилитет:

При перорално приложение valaciclovir няма увреждащ ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове.

Бременност:

Налице са ограничени данни за употребата на Valtrex по време на бременност. Valtrex трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лекарството за майката надвишава възможния риск за плода.

В регистрите на случаите на бременност е документиран изходът от бременността при жени, приемали Valtrex или форми на aciclovir, активният метаболит на valaciclovir; ретроспективно са проучени съответно 111 и 1246 случая (29 и 756 при експозиция по време на първия триместър от бременността). Регистрите на случаите на употреба на aciclovir при бременни не показват увеличение на броя вродени аномалии сред лицата с експозиция на aciclovir в сравнение с общата популация, а докладваните вродени аномалии не показват уникалност или последователен модел, подсказващ обща етиология. Като се има предвид малкият брой случаи, отбелязани в регистъра на случаите на бременност не е възможно да се изведе достоверно и дефинитивно заключение по отношение на безопасността на употреба на valaciclovir при бременни. (виж също 5.2. Фармакокинетични свойства)

Кърмене:

Aciclovir, главният метаболит на valaciclovir се екскретира в майчината кърма.

При перорално приложение на доза от 500 mg valaciclovir максималните концентрации (Сmax) в майчината кърма са от 0,5 до 2,3 (средно 1,4) пъти по-големи от съответните серумни концентрации на майката. Съотношението на AUC на aciclovir в майчината кърма спрямо AUC на aciclovir в серума на майката е от 1,4 до 2,6 (средно 2,2). Средната концентрация на aciclovir в майчиното мляко е 2,24 $\mu\text{g/ml}$ (9.95 μM). Прием на 500 mg valaciclovir два пъти дневно от майката би изложил кърмачето на перорална доза aciclovir от около 0,61 mg/kg на ден. Времето на полуелиминиране на aciclovir от кърмата е сходно на серумното.

В серума на майката, кърмата или урината на кърмачето не е установено наличие на непроменен valaciclovir.

Препоръчва се повишено внимание при приложение на Valtrex при кърмачки. От друга страна, aciclovir се прилага интравенозно за лечение на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, при новородени с дозировка 30 mg/kg дневно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се взема решение относно способността на пациента да шофира и да работи с машини трябва да се имат предвид клиничното му състояние и нежеланите лекарствени



реакции на Valtrex. Не са провеждани клинични проучвания за изследване действието на Valtrex върху способността за шофиране и работата с машини. Фармакологичните данни на лекарственото вещество не предполагат ефекти, които да пречат на тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по-долу според класификацията на MedDRA по органи и системи и по честота.

Използваните категории по честота са:

Много чести $\geq 1/10$;

Чести $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Не чести $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Редки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$;

Много редки $< 1/10\ 000$.

За да се подредят нежеланите лекарствени реакции в категории по честота са използвани данни от клинични проучвания, ако в хода на проучването е имало доказателство за връзка на нежеланите реакции с valaciclovir (т.е. имало е статистически значима разлика между честотата на нежеланата реакция при пациенти, приемащи valaciclovir и при пациенти, приемащи плацебо). За всички останали нежелани събития са използвани пост-маркетингови данни като основа за определяне на честотата.

Данни от клинични изпитвания

Нарушения от страна на нервната система:

Чести: Главоболие

Нарушения от страна на гастроинтестиналния тракт

Чести: Гадене

Пост-маркетингови данни

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Много редки: Левкопения, тромбоцитопения

*Левкопения е съобщавана главно при имунокомпрометирани пациенти.

Нарушения от страна на имунната система

Много редки: Анафилаксия

Психични нарушения и нарушения от страна на нервната система

Редки: Замаяност, объркване, халюцинации, нарушено съзнание.

Много редки: Възбуда, тремор, атаксия, дизартрия, психотични симптоми, гърчове, енцефалопатия, кома.

Гореспоменатите нежелани лекарствени реакции са обратими и обикновено се наблюдават при пациенти с бъбречни увреждания или други предразполагащи фактори. При пациенти с трансплантирани органи, приемащи високи дози (8 g дневно) Valtrex за профилактика на CMV, по-често се срещат неврологични реакции в сравнение с пациенти, приемащи по-ниски дози.

Нарушения от страна на дихателната система, гръдния кош и медиастинума

Не чести: Диспнея



Нарушения от страна на гастроинтестиналната система

Редки: коремен дискомфорт, повръщане, диария

Нарушения от страна на черния дроб и жлъчните пътища

Много редки: Обратимо покачване на функционалните чернодробни тестове

*Те понякога се описват като хепатит.

Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан

Не чести: Обриви, включително фоточувствителност

Редки: Сърбеж

Много редки: Уртикария, ангиоедем

Нарушения от страна на бъбреците

Редки: Бъбречни увреждания

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност.

Други: Докладвани са бъбречна недостатъчност, микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения (появява се в комбинация) при тежко имунокомпрометирани болни, по-специално при такива с напреднал стадий на СПИН, приемащи големи дози valaciclovir (8 g дневно) за дълъг период от време в условията на клинични изпитвания. Това се наблюдава и при болни, нелекувани с valaciclovir, които имат същите подлежащи или съпътстващи състояния.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци: наличните понастоящем данни за предозиране с Valtrex са ограничени. Пациенти са поглъщали единични свръхдозы aciclovir до 20 g, които само частично са се резорбирали в гастроинтестиналния тракт, обикновено без токсични ефекти. В изолирани случаи неколкостепенни свръхдозы aciclovir, приемани перорално в течение на няколко дни, се асоциират с гастроинтестинални реакции (гадене и повръщане) и неврологични реакции (главоболие и обърканост). Интравенозно предозиране на aciclovir е довело до повишени стойности на серумния креатинин и последваща бъбречна недостатъчност. В асоциация с интравенозно предозиране са описани неврологични ефекти, включително обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома.

Лечение при предозиране: Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на интоксикация. Хемодиализата значително допринася за отстраняването на aciclovir от кръвта и затова трябва да се разглежда като терапевтична възможност при симптоматично предозиране.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: J05AB11

Фармакотерапевтична група:

Valaciclovir е L-валинов естер на aciclovir. Aciclovir представлява пуринов (гуанинов) нуклеозиден аналог.

Механизъм на действие:

Valaciclovir бързо и почти напълно се превръща в организма на човека в aciclovir и валин чрез ензима valaciclovir хидролаза.



Aciclovir е специфичен инхибитор на херпесните вируси с *in vitro* активност срещу herpes simplex viruses (HSV) тип 1 и тип 2, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) и human herpes virus 6 (HHV-6). Aciclovir инхибира ДНК синтезата на херпесния вирус, след като е фосфорилиран до активна трифосфатна форма.

Първата степен на фосфорилирането изисква активен вирус-специфичен ензим. В случаите на HSV, VZV и EBV този ензим е вирусната тимидинкиназа, който се среща само в инфектираните с вирус клетки. Селективност при CMV се поддържа чрез фосфорилиране най-малко в една част, като фосфорилирането се медуира от продукта на гена, кодиращ фосфотрансферазата, UL97. Това изискване за активиране на aciclovir от вирус-специфичен ензим обяснява неговата селективност.

Процесът на фосфорилиране (превърщането на моно- в трифосфат) завършва под действието на клетъчните кинази. Ацикловир трифосфат конкурентно инхибира вирусната ДНК-полимераза, като включването на този нуклеозиден аналог във веригата води до задължителното ѝ прекъсване, което спира ДНК синтезата и така репликацията на вируса се блокира.

При продължително наблюдение на клинични изолати от болни на терапия или профилактика с aciclovir се разкри, че наличието на вируси с намалена чувствителност към aciclovir е изключително рядко при имунокомпетентни и се среща не много често при имунокомпрометирани индивиди, напр. болни с трансплантации на органи или костен мозък, болни на антитуморна химиотерапия или инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Резистентността обикновено се дължи на фенотипен дефицит на тимидинкиназа, в резултат на което вирусът е в неизгодно положение в естествения си гостоприемник. В редки случаи намалената чувствителност към aciclovir се описва като резултат от лека промяна във вирусната тимидинкиназа или в ДНК полимеразата. Вирулентността на тези варианти наподобява тази на дивия вирус.

5.2. Фармакокинетични свойства

Обща характеристика:

След перорално приложение valaciclovir се резорбира добре и бързо и почти напълно се превръща в aciclovir и валин. Конверсията се медуира от един ензим, изолиран от човешки черен дроб, наричан valaciclovir hydrolase (валацикловир хидролаза). Бионаличността на aciclovir след прием на 1000 mg valaciclovir е 54% и не се редуцира от храна.

Средните максимални концентрации на aciclovir след прием на еднократни дози от 250 – 1000 mg valaciclovir са 10 – 25 μM (2,2-5,7 $\mu\text{g/ml}$) и се наблюдават средно около 1,00 – 2,00 часа след приема на дозата.

Максималните плазмени концентрации на valaciclovir са само 4% от нивата на aciclovir, достигани след средно време от 30 до 60 минути след приема на дозата и 3 часа след приема са под измеримите концентрации. Фармакокинетичният профил на valaciclovir и aciclovir след прием на еднократни или повтарящи се дози е сходен. Свързването на valaciclovir с плазмените протеини е много ниско (15%).

При болни с нормална бъбречна функция времето на полуелиминиране от плазмата на aciclovir след еднократен или многократен прием на valaciclovir е приблизително 3 часа. При болни в крайна фаза на бъбречно заболяване средното време на полуелиминиране на aciclovir след прием на valaciclovir е приблизително 14 часа. По-малко от 1% от приетата доза valaciclovir се открива в урината в непроменено състояние. Valaciclovir се елиминира главно в урината като aciclovir (над 80% от установената доза) и известния негов метаболит 9-(карбоксиметокси)метилгуанин.

Характерни особености при различни групи пациенти:

Фармакокинетиката на valaciclovir и aciclovir след перорално приложение на Valtrex не се повлиява съществено от VZV инфекции и HSV инфекции.



В проучване на фармакокинетиката на valaciclovir и aciclovir по време на бременност площта под кривата концентрация-време (AUC) на равновесните (steady-state) дневни концентрации на aciclovir след прием на 1000 mg valaciclovir е приблизително 2 пъти по-голяма от наблюдаваната при перорален прием на 1200 mg aciclovir дневно.

При болни с HIV инфекции наличността и фармакокинетичните характеристики на aciclovir след перорално приложение на еднократни или многократни дози от 1000 mg или 2000 mg Valtrex не се променят в сравнение със здрави индивиди.

При болни с трансплантация на органи, приемащи valaciclovir 2000 mg 4 пъти дневно максималните концентрации на aciclovir са сходни или по-високи от тези при здрави доброволци, приемащи същите дози. Изчислените дневни стойности на AUC са значително по-големи.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност: Резултатите от мутагенните тестове *in vitro* и *in vivo* показват, че valaciclovir не води до генетичен риск за човека.

Карциногенност: Valaciclovir няма карциногенен потенциал в био-изследвания, проведени при мишки и плъхове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в 1 таблетка в mg	Референтни стандарти
Вътрешност на таблетката:		
Microcrystalline cellulose	70	PhEur
Croscopovidone	28	PhEur
Povidone	22	PhEur
Magnesium stearate	4	PhEur
Colloidal anhydrous silica	2	PhEur
Purified water	-	PhEur
Филмово покритие:		
White colour concentrate (YS-1-18043):	~14	In-house
Hydroxypropylmethylcellulose	9.48	PhEur
Titanium dioxide	3.26	PhEur
Polyethylene glycol	1.12	USNF
Polysorbate 80	0.14	PhEur
Purified water	-	PhEur
Carnauba wax	~ 0.016	PhEur
Printing Ink, Brilliant Blue, 5312 (FT203)	~ 0.07 µL	In-house

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката



Таблетките са опаковани в блистери от непластифициран поливинилхлорид и алуминиево фолио. Всяка опаковка Valtrex съдържа 10 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специфични препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9700507

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Първа регистрация в България - 17/10/1997 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

issue13 - 28/01/2004

