

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Valtrex 500 mg film-coated tablets
Валтрекс 500 mg филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg валацикловир (*valaciclovir*) под формата на валацикловир хидрохлорид (*valaciclovir hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични 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 е показан за лечение на лабиален 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 приложение

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 признаци или симптоми.

Алтернативно, ефикасно лечение на лабиален херпес е валацикловир 2 пъти дневно за един ден. Втората доза трябва да се приеме 12 часа (не по-рано от 6 часа) след първата доза. Когато се използва тази схема на дозировка, лечението трябва да превишава един ден, тъй

ИМЕ НА ПРОДУКТА: ВАЛТРЕКС 500 МГ ТАБЛЕТКИ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 2	
Към РУ: 11-2545	18.07.08
Одобрено: 16/15.04.08	



като това не е показало допълнителна клинична полза. Лечението трябва да започне при първи симптоми на лабиален херпес (т.е. щипене, сърбеж или парене).

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).

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:

Препоръчва се повишено внимание при приложение на валацикловир при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

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>Лечение на лабиален херпес (схема на приложение от 2 g два пъти дневно за 1 ден)</i>	31-49	1g два пъти дневно в един ден
	15-30	500 mg два пъти дневно в един ден
	<15	500 mg веднъж дневно
<i>Профилактика (супресия) на HSV инфекции:</i> - имунокомпетентни пациенти - имунокомпрометирани пациенти <i>Намаляване на риска за предаване на генитален херпес:</i>	<15	250 mg веднъж дневно
	<15	500 mg веднъж дневно
	<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 трансплантация. 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) вижте точка 4.4.

Дозировка при деца:

Ефикасността и безопасността на валацикловир при деца не са проучвани.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст трябва да се има предвид възможността бъбречната функция да е увредена. В зависимост от това дозировката трябва да бъде коригирана (вижте Дозировка при бъбречно увреждане).

Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

4.3. Противопоказания

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

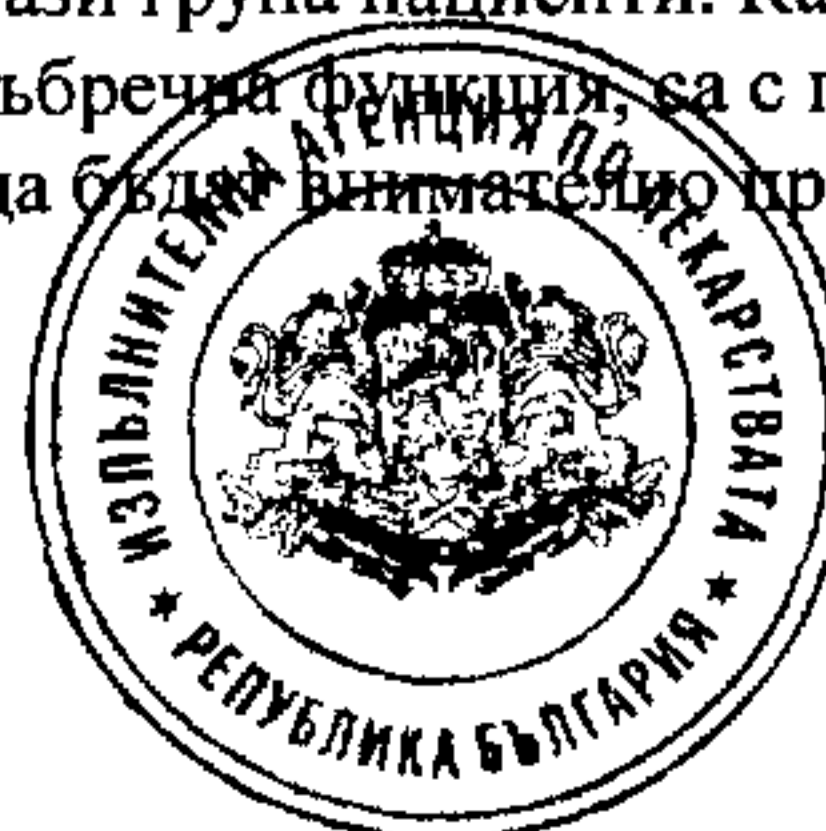
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в напреднала възраст:

Ацикловир се елиминира през бъбреците. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция прилаганата доза на валацикловир трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2). При лица в напреднала възраст има вероятност бъбречната функция да е намалена и затова трябва да се обмисли необходимостта от намаляване на дозата при тази група пациенти. Както пациентите в напреднала възраст, така и тези с увредена бъбречна функция, са с повишен риск от развитие на неврологични нежелани реакции и трябва да бъдат внимателно проследявани за



поява на такива реакции. При докладваните случаи, при прекратяване на лечението тези реакции обикновено са били обратими (вж. точка 4.8).

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

Няма данни за употребата на по-големи дози Valtrex (4 g или 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 ацикловир 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. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично значими взаимодействия не са установени.

Ацикловир 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 ацикловир след прием на Valtrex.

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

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 ацикловир за елиминиране през бъбреците, поради възможността за повишаване на плазмените концентрации на едното или и двете лекарства или техните метаболити. Увеличение на AUC на ацикловир и на активния метаболит на микофенолат мофетил (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. циклоспорин и такролимус), повлияващи други аспекти на бъбречната физиология.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Данните за употребата на Valtrex по време на бременност са ограничени. 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 ацикловир, активният метаболит на валацикловир; 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 ацикловир при бременни не показват увеличение на броя вродени аномалии сред лицата с експозиция на ацикловир в сравнение с общата популация, а докладваните вродени аномалии не показват уникалност или последователен модел, подсказващ обща етиология. Като се има предвид малкия 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 валацикловир при бременни (вижте също точка 5.2).



Кърмене:

Ацикловир, главният метаболит на валацикловир се екскретира в майчината кърма.

При перорално приложение на доза от 500 mg валацикловир максималните концентрации (C_{max}) 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 ацикловир в майчината кърма спрямо AUC на ацикловир в серума на майката е от 1,4 до 2,6 (средно 2,2). Средната концентрация на ацикловир в майчиното мляко е 2,24 µg/ml (9.95 µM). Прием на 500 mg валацикловир два пъти дневно от майката би изложил кърмачето на перорална доза ацикловир от около 0,61 mg/kg на ден. Времето на полуелиминиране на ацикловир от кърмата е сходно на серумното.

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

Препоръчва се повишено внимание при приложение на Valtrex при кърмачки. От друга страна, ацикловир 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 взима 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 ≥ 1/10;

Чести ≥ 1/100, < 1/10;

Не чести ≥ 1/1000, < 1/100;

Редки ≥ 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 валацикловир (т.е. имало е статистически значима разлика между честотата на нежеланата реакция при пациенти, приемащи валацикловир 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 на нервната система

Чести: Главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене



Пост-маркетингови данни

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: Левкопения, тромбоцитопения

*Левкопения е съобщавана главно при имунокомпрометирани пациенти.

Нарушения на имунната система

Много редки: Анафилаксия

Психични нарушения и нарушения на нервната система

Редки: Замаяност, объркване, халюцинации, нарушено съзнание.

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

Горепосочените нежелани реакции обикновено са обратими и са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане или с други предразполагащи фактори (виж точка 4.4). 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.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Не чести: Диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Редки: коремен дискомфорт, повръщане, диария

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Обратимо покачване на функционалните чернодробни тестове

*Те понякога се описват като хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Не чести: Обриви, включително фоточувствителност

Редки: Сърбеж

Много редки: Уртикария, ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Бъбречно увреждане

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност, бъбречна болка

Бъбречната болка може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност.

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

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци:

При пациенти, при които валацикловир е предозиран, са съобщавани остра бъбречна недостатъчност и неврологични симптоми, включително объркване, халюцинации, възбуда, нарушено съзнание и кома. Гадене и повръщане може също да се появи. Налягата се повишено



внимание за предотвратяване на неумишлено предозиране. Много от докладваните случаи на предозиране са при пациенти с увредена бъбречна функция или при такива в напреднала възраст, предозиращи лекарството многократно поради липса на съответното подходящо за случая намаление на дозировката.

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

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: J05A B11

Фармакотерапевтична група:

Валацикловир е L-валинов естер на ацикловир. Ацикловир представлява пуринов (гуанинов) нуклеозиден аналог.

Механизъм на действие:

Валацикловир бързо и почти напълно се превръща в организма на човека в ацикловир и валин чрез ензима валацикловир хидролаза.

Ацикловир 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). Ацикловир 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 медира от продукта на гена, кодиращ фосфотрансферазата, UL97. Това изискване за активиране на ацикловир от вирус-специфичен ензим обяснява неговата селективност.

Процесът на фосфорилиране (превръщането 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 ацикловир се разкри, че наличието на вируси с намалена чувствителност към ацикловир 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 ацикловир 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

Резорбция:

След перорално приложение валацикловир се резорбира добре и бързо и почти напълно се превръща в ацикловир и валин. Конверсията се медира от един ензим, изолиран от човешки черен дроб, наричан валацикловир хидролаза.

Бионаличността на ацикловир след прием на 1000 mg valciclovir е 54% и не се редуцира от храна.

Изчислените фармакокинетични параметри на ацикловир след прием на еднократни дози от 250 до 2000 mg валацикловир при здрави лица с нормална бъбречна функция са представени по-долу.

Aciclovir PK Parameter		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{max}	micromoles/l	9.78 ± 1.71	15.0 ± 4.23	23.1 ± 8.53	36.9 ± 6.36
	micrograms/ml	2.20 ± 0.38	3.37 ± 0.95	5.20 ± 1.92	8.30 ± 1.43
T _{max}	hours (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.micromoles/l	24.4 ± 3.65	49.3 ± 7.77	83.9 ± 20.1	131 ± 28.3
	h.micrograms/ml	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

C_{max} = върхова концентрация; T_{max} = време до върховата концентрация; AUC = площта под кривата концентрация-време. Стойностите на C_{max} и AUC показват средно ± стандартно отклонение. Стойностите на T_{max} показват средно и обхват.

Максималните плазмени концентрации на валацикловир са само 4% от нивата на ацикловир, достигани след средно време от 30 до 100 минути след приема на дозата и 3 часа след приема са под измеримите концентрации. Фармакокинетичният профил на валацикловир и ацикловир след прием на еднократни или повтарящи се дози е сходен.

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

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

При болни с HIV инфекции наличността и фармакокинетичните характеристики на ацикловир 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 валацикловир 2000 mg 4 пъти дневно максималните концентрации на ацикловир са сходни или по-високи от тези при здрави доброволци, приемащи същите дози. Изчислените дневни стойности на AUC са значително по-големи.

Разпределение:

Свързването на валацикловир с плазмените протеини е много ниско (15%).

Елиминиране:

При болни с нормална бъбречна функция плазменият полуживот на ацикловир след еднократен или многократен прием на валацикловир е приблизително 3 часа. При болни в крайна фаза на бъбречно заболяване средният полуживот на ацикловир след прием на валацикловир е приблизително 14 часа. По-малко от 1% от приетата доза валацикловир се открива в урината в непроменено състояние. Валацикловир се елиминира главно в урината като



ацикловир (над 80% от установената доза) и известния негов метаболит 9-карбоксиметокси)метилгуанин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Валацикловир няма карциногенен потенциал в био-изследвания, проведени при мишки и плъхове.

Репродуктивна токсичност:

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

Валацикловир не е тератогенен при плъхове и зайци. Валацикловир почти напълно се метаболизира до ацикловир. Подкожното приложение на ацикловир 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 (µg/ml) и токсичност за майката.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Повидон К90
Магнезиев стеарат
Колоиден силициев диоксид, безводен
Пречистена вода

Филмово покритие:

Хидроксипропилметилцелулоза
Титанов диоксид
Полиетиленгликол
Полисорбат 80
Пречистена вода
Печатно мастило FT203, съдържащо брилянтно синьо
Восък Карнауба

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

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. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специфични препоръки.

7. Притежател на разрешението за употреба

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

8. Номер на разрешението за употреба

9700507

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 17 октомври 1997 г.
Дата на последно подновяване: 17 март 2003 г.

10. Дата на актуализиране на текста

