

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

VALDACIR

ВАЛДАЦИР

ОДОБРЕН

ДАТА 28.11.08

1. Име на лекарствения продукт

Valdacir 250 mg film-coated tablets
Valdacir 500 mg film-coated tablets
Valdacir 1000 mg film-coated tablets

Валдацир 250 mg филмирани таблетки
Валдацир 500 mg филмирани таблетки
Валдацир 1000 mg филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg, 500 mg или 1000 mg valaciclovir/валацикловир (като валацикловир хидрохлорид монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки 250 mg: овални, бели, двойноизпъкнали, 13.8 x 6.9 mm с надпис VC1 от едната страна.

Филмирани таблетки 500 mg: овални, бели, двойноизпъкнали, 17.6 x 8.8 mm с надпис VC2 от едната страна

Филмирани таблетки 1000 mg: овални, бели, двойноизпъкнали, 22.0 x 11.0 mm с надпис VC3 от едната страна

4. Клинични данни

4.1 Показания

- При имунокомпетентни пациенти:
 - За лечение на херпес зостер при пациенти над 50-годишна възраст: валацикловир намалява продължителността на тежката инфекция и съответно броя на пациентите, които имат болка, свързана със зостерната инфекция.
 - Валацикловир е показан за лечение на начална или рецидивираща инфекция, причинена от генитален херпес симплекс.
 - Валацикловир е показан за профилактика на рецидивиращи инфекции, причинени от генитален херпес симплекс при пациенти с най-малко 6 рецидива годишно.
- Валацикловир е показан за профилактика на инфекция и заболяване, причинени от цитомегаловирус (CMV), особено след бъбречна трансплантация, с изключение на случаите след белодробна трансплантация.

Необходимо е да се спазват изискванията за правилна употреба на антивирусните средства.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (например една чаша вода). Таблетката може да се приема с храна или на гладно.

Възрастни

Инфекции, причинени от херпес зостер

Профилактика на болка, свързана със зостер:

- 1000 mg Valdacir три пъти дневно в продължение на 7 дни.

Лечението трябва да започне възможно най-скоро след началото на инфекцията, до 72 часа от появата на кожните лезии.

Инфекции, причинени от херпес симплекс

Лечение на генитални инфекции, причинени от херпес симплекс при имунокомпетентни пациенти:

- 500 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни за началния епизод.
- 1000 mg на ден в една или две дози в продължение на 5 дни за рецидивиращи епизоди.

Лечението трябва да започне възможно най-скоро по време на инфекцията, за предпочитане по време на продромалния период или когато лезиите започват да се появяват.

Потискане на рецидивиращи генитални инфекции причинени от херпес симплекс:

- 500 mg дневно в една или две дози

(По-добри резултати са постигнати чрез разделяне дневната доза на две, т.е. като се прилагат 250 mg два пъти дневно, когато прилагането на еднократна доза от 500 mg на ден не е дало резултат, или ако рецидивите са чести или много симптоматични).

За тази индикация, необходимостта от лечение трябва да се подлага на преоценка след 6 до 12 месеца.

Възрастни и подрастващи на и над 12-годишна възраст

Инфекции, причинени от цитомегаловирус

Профилактика на инфекции и заболявания, причинени от цитомегаловирус (CMV):

- 2000 mg Valdacir четири пъти дневно.

Лечението трябва да започне възможно най-скоро след органна трансплантация.

Дозата на ацикловир трябва да се адаптира съобразно креатининовия клирънс (виж втората таблица по-долу).

Продължителността на лечението обикновено е 90 дни, макар че е възможно и по-продължително лечение при високорискови пациенти.

Пациенти в напреднала възраст

Корекция на дозата не се налага, освен в случаите, когато бъбречната функция е значително увредена (виж „Бъбречно увреждане” по-долу).

Организмът на пациента трябва да бъде достатъчно хидратиран.

Бъбречно увреждане

Профилактика на болка, свързана със херпес зостер, супресия и лечение на генитални инфекции, причинени от херпес симплекс:

Дозировката трябва да се коригира в съответствие със следните препоръки:



Креатининов клирънс ml/min	Херпес зостер	Херпес симплекс		
		Лечение	Профилактика	
			Имунокомпетентни пациенти	Имуносупресирани пациенти
>50 ml/min	1 g три пъти дневно (нормална доза)	500 mg два пъти дневно (нормална доза)	500 mg еднократно на ден (нормална доза)	500 mg два пъти дневно (нормална доза)
>30-50 ml/min	1 g два пъти дневно	500 mg два пъти дневно (нормална доза)	500 mg еднократно на ден (нормална доза)	500 mg два пъти дневно (нормална доза)
10–30 ml/min	1 g еднократно на ден	500 mg еднократно на ден	250 mg еднократно на ден	500 mg еднократно на ден
<10 ml/min	500 mg еднократно на ден	500 mg еднократно на ден	250 mg еднократно на ден	500 mg еднократно на ден

Пациентите на хемодиализа трябва да получават същата доза като пациентите с креатининов клирънс <10 ml/min. В дните, когато се провежда диализа, дозата трябва да се приема след приключване на диализата.

Профилактика на инфекции и заболявания, причинени от цитомегаловирус (CMV)

Дозировката трябва да се коригира в съответствие с креатининовия клирънс, който трябва често да се измерва, особено през периоди, когато бъбречната функция се променя бързо, например след трансплантация или присаждане.

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка
50 — < 75	1500 mg 4 пъти дневно
25 — < 50	1500 mg 3 пъти дневно
10 — < 25	1500 mg два пъти дневно
< 10	1500 mg веднъж на ден

При пациенти на хемодиализа дозата трябва да се прилага след приключване на хемодиализата.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека до умерена цироза (чернодробните синтезни функции са запазени).

Фармакокинетичните данни при пациенти с напреднала цироза (увредена чернодробна синтезна функция и данни за портално-системни колатерали) не изискват корекция на дозировката. Клиничният опит, обаче, е ограничен.

За по-високите дозировки, препоръчвани за профилактика на инфекции и заболявания, причинени от CMV, виж точка 4.4.



Деца под 12-годишна възраст

Не се препоръчва употребата на валацикловир при деца под 12 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към валацикловир или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хидратация:

Необходимо е да се осигурява адекватен прием на течности от пациентите, при които има риск от дехидратация, особено пациентите в напреднала възраст.

Приложение при бъбречно увреждане и пациенти в напреднала възраст

Дозата трябва да се корегира в съответствие с креатининовия клирънс (виж точка 4.2). Пациентите в напреднала възраст и тези с анамнеза за бъбречно увреждане са изложени на повишен риск от неврологични нарушения (виж точка 4.8). Ако настъпят неврологични нарушения, лечението трябва да бъде преустановено. При подновяване на лечението, дозировката трябва да бъде намалена.

Чернодробно увреждане или чернодробна трансплантация

Няма налични данни за прилагане на високи дози (8 g дневно) при пациенти с чернодробно увреждане. Затова е необходимо повишено внимание, когато високи дози ацикловир се прилагат на тези пациенти.

Приложение при генитален херпес

Терапията с валацикловир намалява риска от предаване на генитален херпес. Тя не лекува гениталния херпес, нито елиминира напълно риска от предаване на болестта. В допълнение към терапията с валацикловир се препоръчва пациентите да практикуват безопасен секс (особено да използват кондоми).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинацията от валацикловир и нефротоксични лекарствени продукти, по-специално имunosупресанти като циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил, трябва да се вземе под внимание, особено в случай на увредена бъбречна функция, и налага редовно мониториране. Това се отнася и за аминокликозиди, органоплатини, йодирани контрастни вещества, метотрексат, пентамидин и фоскарнет.

Ацикловир се елиминира основно непроменен в урината чрез активна тубуларна секреция. Лекарствени продукти, които се прилагат едновременно и се конкурират с този механизъм на елиминиране (например циметидин, пробеницид или микофенолат мофетил) могат да увеличат плазмените концентрации на ацикловир след прилагане валацикловир. При пациенти, които получават високи дози валацикловир (8 g на ден) за профилактика на CMV, е необходимо повишено внимание по време на едновременното приложение с тези продукти. След прием на 1g валацикловир, обаче, не е необходимо да се прави корекция на тази доза от 1 g, поради широкия терапевтичен индекс на ацикловир. При прилагане на високи дози валацикловир може да се помисли за употребата на алтернативни лекарства, които не си взаимодействат с други вещества, екскретиращи се основно през бъбреците, за да се избегне свръхобразуването на стомашна киселина, както и да се приложи терапията за намаляване на уратите.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данните от голям брой случаи на употреба на лекарството по време на бременност не показват нежелани лекарствени реакции причинени от ацикловир, активният метаболит на валацикловир върху бременността или здравето на плода/новороденото. И все пак, само епидемиологични изследвания биха доказали липсата на вредни ефекти от лекарството върху бременността. Проучвания с животни не показват данни за репродуктивна токсичност при прилагане на високи дози върху един вид животни (виж т.5.3).

Валацикловир не трябва да се използва по време на бременност, освен ако има клинична необходимост за това.

Няма данни за оправдаване на продължителната употреба на валацикловир при рецидивиращ херпес при бременни жени, особено в края на бременността.

Кърмене

Ацикловир, основният метаболит на валацикловир, се екскретира в кърмата (виж т. 5.2).

Ако е необходимо да се провежда системно лечение на майката поради тежка инфекция, кърменето трябва да се преустанови поради риск от инфекция. В противен случай трябва да се прилага локално лечение, за да може кърменето да продължи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Валацикловир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по-долу по органи и системи, и по честота, според MedRA.

Групирането в зависимост от честотата на нежеланите лекарствени реакции е както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1 / 1,000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/ 10,000$ до $< 1/1,000$),

Много редки ($< 1/10,000$), неизвестно (не може да се определи от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната системи

Много редки: тромбоцитопения, левкопения/неутропения (за нея се съобщава главно при имунокомпрометирани пациенти).

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия

Психични нарушения

Редки: объркване, халюцинации, променено психично състояние

Много редки: възбуда, психични симптоми

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Редки: замайване, сънливост, понижена мисловна дейност.

Много редки: тремор, атаксия, дизартрия, конвулсии, енцефалопатия, кома



Горните реакции се наблюдават обикновено при пациенти с бъбречно увреждане, които получават по-високи от препоръчаните дози или при пациенти с други предразполагащи фактори (особено при пациенти в напреднала възраст – виж т. 4.4). Тези неврологични нарушения се срещат често при трансплантация, когато пациентите получават високи дози валацикловир (8 g дневно) за предотвратяване на инфекции и заболявания, причинени от CMV.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Гастроинтестинални нарушения

Чести: гадене

Редки: коремен дискомфорт, повръщане, диария

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: обратимо повишаване на нивата на билирубин и чернодробните ензими в серума

Понякога те се описват като хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, включително фоточувствителност.

Редки: пруритус

Много редки: уртикария, ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: бъбречно увреждане

Много редки: повишено ниво на кръвната урея, остра бъбречна недостатъчност, понякога с отлагане на кристалчета в тубулния лумен, особено при пациенти в напреднала възраст или с бъбречно увреждане, когато прилаганите дози надвишават препоръчаните.

Съобщава се за бъбречна недостатъчност, микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения (понякога в комбинация) при тежко имунокомпрометирани пациенти, особено такива с напреднало заболяване от HIV, които приемат високи дози (8 g дневно) валацикловир за продължителни периоди от време при клинични изпитвания. Тези резултати се наблюдават при нелекувани с валацикловир пациенти, които имат същите подлежащи или съпътстващи състояния.

4.9. Предозиране

Валацикловир бързо и напълно се метаболизира до ацикловир.

Интравенозното приложение на висока доза ацикловир (80 mg/kg) отговаря на доза от приблизително 15 g валацикловир.

Симптоми

Съобщава се за редки случаи на предозиране с валацикловир.

Пероралното приложение на дози до 20 g ацикловир не води до нежелани лекарствени реакции.

Неумишленото и многократно перорално приложение на високи дози ацикловир в продължение на няколко дни е довело до гастроинтестинални (гадене и повръщане) и неврологични (главоболие и объркване) нарушения.

Интравенозното приложение на високи дози ацикловир води до повишени нива на серумния креатинин със съпътстващо бъбречно увреждане след отлагане на кристалчета в тубулния



лумен. След интравенозно предозиране има съобщения за неврологични нарушения (объркване, халюцинации, възбуда, епилепсия и кома).

Прилагането на дози, които не са адаптирани към бъбречната функция при бъбречно увредени пациенти води до променено съзнание – от объркване с халюцинации до кома.

Лечение

Пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани за симптоми на токсичност. Хемодиализата значително увеличава отстраняването на ацикловир от кръвта и затова може да се счита като средство за симптоматично лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза
АТС код: J05AB11

Валацикловир представлява L-валинов естер на ацикловир, активното антивирусно средство. Той бързо и напълно се метаболизира до ацикловир чрез хидролаза.

Ацикловир е специфичен инхибитор на херпесните вируси с *in vitro* активност срещу вирусите на херпес симплекс (HSV) тип 1 и тип 2, вируса на варицела зостер (VZV), цитомегаловирус (CMV), вирусът на Epstein-Barr (EBV), и човешкия херпесен вирус 6 (HHV-6).

Ацикловир инхибира ДНК синтезата на херпесния вирус щом бъде фосфорилиран до активна трифосфатна форма. Първата фаза на фосфорилирането изисква активността на вирус-специфичен ензим. При HSV, VZV и EBV този ензим е вирусната тимидинкиназа, който се среща само в инфектираните с вирус клетки. При CMV селективността се поддържа чрез фосфорилиране в най-малко една част, като фосфорилирането се медира от продукти на гена, който кодира фосфотрансферазата – UL97. Това изискване за активиране на ацикловир от вирус-специфичен ензим обяснява неговата селективност.

Процесът на фосфорилиране (превръщане от моно- в ди- и трифосфат) завършва под действието на клетъчната киназа. Ацикловир трифосфат инхибира конкурентно вирусната ДНК-полимераза и включването на този нуклеозиден аналог води до задължителното прекъсване на веригата, което спира ДНК синтезата и се блокира репликацията на вируса.

Тази двойна селективност гарантира, че ацикловир няма да се намеси в метаболизма на здравите клетки. При продължително наблюдение на клинични резултати от пациенти лекувани или на профилактика с ацикловир става ясно, че наличието на вируси с намалена чувствителност към ацикловир е изключително рядко при имунокомпетентни и не много често при имунокомпрометирани пациенти, например такива с трансплантация на органи или костен мозък, пациенти на антитуморна химиотерапия или инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

Причината за резистентността обикновено е фенотипния дефицит на тимидинкиназа, поради което вирусът е в неизгодно положение в естествения си гостоприемник. Не много често намалената чувствителност към ацикловир се описва като резултат от леки промени във вирусната тимидинкиназа или ДНК полимеразата. Вирулентността на тези варианти прилича на тази на вируса в див вид.



5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение валацикловир се абсорбира добре и бързо, като почти напълно се метаболизира до ацикловир посредством изразен ефект на първо преминаване, основно в черния дроб. След приложение на единични дози от 250 mg и 2000 mg, максималните концентрации на ацикловир са 10 и 37 $\mu\text{mol/l}$ (2.2 до 8.3 $\mu\text{g/ml}$) и те се достигат приблизително 1 до 2 часа след приложение. Бионаличността на ацикловир от валацикловир е 54%; тя не се влияе от приема на храна. Максималните плазмени концентрации на валацикловир са само 4% от тези на ацикловир. Валацикловир не може да се открие до 3 часа от приложението. Плазмените профили на валацикловир и ацикловир са сходни след прилагане на единични и многократни дози.

Свързването на ацикловир и валацикловир с плазмените протеини е много слабо (приблизително 15%). Ацикловир се разпределя вързо във всички тъкани, особено в черния дроб, бъбреците, мускулите и белите дробове. Той също се разпределя във вагиналните секрети, гръбначно-мозъчната течност и херпесната везикуларна течност.

При пациенти с нормална бъбречна функция, елиминационният полуживот на ацикловир след приложение на еднократни и многократни дози е приблизително 3 часа. При пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза, средният елиминационен полуживот на ацикловир след приложение на валацикловир е приблизително 14 часа. По-малко от 1% от приложената доза валацикловир се излъчва в урината като непроменено лекарство. Валацикловир се елиминира главно като ацикловир и неговия метаболит, 9-(карбоксиметоксиметил)-гуанин, в урината.

При пациенти в напреднала възраст, с цироза и HIV-позитивни, фармакокинетичният профил на ацикловир след приложение на валацикловир не се променя значително. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са на диализа, максималната концентрация на ацикловир приблизително се удвоява и елиминационният му полуживот се увеличава с фактор 5. При пациенти с трансплантация на орган, лекувани с 2000 mg валацикловир 4 пъти дневно, максималните плазмени концентрации на ацикловир са сходни или по-високи от тези постигнати при здрави доброволци, които приемат същата доза. Зоната под кривата също е значително по-голяма. В края на бременността зоната под кривата на плазмената концентрация на ацикловир спрямо времето за 1000 mg валацикловир е приблизително два пъти по-голяма отколкото след приложение на 1200 mg/ден ацикловир. Бременността не променя фармакокинетичния профил на валацикловир.

При доза 500 mg валацикловир прилагана на кърмачки два пъти дневно, количеството лекарствено вещество, което се екскретира в майчината кърма ще изложи кърмачето на действието на дневна перорална доза ацикловир от около 0.61 mg/kg/ден. Елиминационният полуживот на ацикловир от майчината кърма е сходен с този за серума. Непроменен валацикловир не се открива в майчиния серум, кърмата или урината на кърмачето.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Резултатите от тестовете за мутагенност на валацикловир *in vitro* и *in vivo* не показват особен риск за генотоксичност при хора.

Карциногенност:

Валацикловир не показва карциногенен потенциал при био-изпитвания с мишки и плъхове.

Тератогенност:

Валацикловир не показва тератогенен потенциал при изпитвания с плъхове или зайци.

Фертилитет:

След перорално приложение валацикловир не показва репродуктивна токсичност при мъжки или женски плъхове.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза ,микрокристална
Повидон
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Бял Опадрай У-5-7068:
Хипромелоза
Хидроксипропил целулоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/алуминиево фолио.
Банка от полиетилен

Размер на опаковката (блистери): По 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90, 100 бр.
филмирани таблетки

Размер на опаковката (банки): По 10, 30, 100, 250 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78, 220 Hafnarfjordur
Исландия
Телефон +354 550 3300



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008

