

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА НА
ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Австрия	Valtrex 1 000 mg - Filmtabletten	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Австрия	Valaciclovir Sandoz 1 000 mg - Filmtabletten	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien Австрия	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Австрия	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Австрия	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Австрия	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Белгия	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Белгия	Zelitrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Белгия	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Белгия	Zelitrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
България	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Кипър	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Чехия	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Великобритания	Valtrex 500 mg	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Дания	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Дания	Zelitrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Дания	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Дания	Zelitrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Дания	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Дания	Zelitrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Естония	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Финландия	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Финландия	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Финландия	Valavir	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Финландия	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Финландия	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Франция	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Франция	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на</u> <u>разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица, в%,</u> <u>за даден обем или</u> <u>маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на</u> <u>въвеждане</u>
Франция	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Франция	Zelitrex 1 000 mg, comprimé enrobé	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Франция	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Франция	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Франция	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Франция	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Франция	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Франция	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Германия	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Германия	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Германия	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Германия	Valtrex S	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Германия	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Германия	Valtrex S 250 mg	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Гърция	Valtrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Гърция	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Гърция	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Гърция	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Гърция	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Исландия	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Исландия	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Исландия	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Исландия	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Ирландия	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ирландия	Valtrex 500 mg Film-coated Tablet	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Ирландия	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ирландия	Valtrex 250 mg Film-coated Tablet	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Италия	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Италия	Zelitrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Италия	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Италия	Talavir	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Италия	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Италия	Zelitrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Италия	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Италия	Talavir	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Италия	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Италия	Zelitrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Италия	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Италия	Talavir	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Латвия	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Latvia	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Литва	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Люксембург	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Белгия	Zelitrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Люксембург	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Белгия	Zelitrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Малта	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Холандия	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Холандия	Zelitrex 500 mg	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Холандия	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Холандия	Zelitrex 250 mg	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Норвегия	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Норвегия	Valtrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Норвегия	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Норвегия	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Норвегия	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Норвегия	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Полша	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Португалия	Valtrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Португалия	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coima 2830 Barreiro Португалия	Valavir	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Португалия	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Португалия	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Португалия	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coima 2830 Barreiro Португалия	Valavir	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Португалия	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Португалия	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Португалия	Valavir	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Румъния	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Словакия	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Словакия	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Словения	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Словения	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valtrex	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Virval	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valaciclovir Allen	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valherpes	1 000 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Virval	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valaciclovir Allen	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Испания	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Испания	Valherpes	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на</u> <u>разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица, в %, за даден обем или</u> <u>маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на</u> <u>въвеждане</u>
Швеция	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Швеция	Valtrex	1 g	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Швеция	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Швеция	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Швеция	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Швеция	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Великобритания	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Великобритания Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Великобритания	Valtrex	500 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на</u> <u>разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица, в %, за даден обем или</u> <u>маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на</u> <u>въвеждане</u>
Великобритания	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Великобритания Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Великобритания	Valtrex	250 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА VALTREX И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Valtrex е таблетка за перорално приложение, съдържаща валацикловир (VACV), естерифицирано предлекарство, което в организма се метаболизира в противоверпесното вещество ацикловир (ACV).

Ацикловир е силен и селективен инхибитор на множество херпес вируси, включително патогенните за човека вируси на херпес симплекс (HSV), на варицела зостер (VZV) и цитомегаловирус (CMV). Ацикловир инхибира ДНК полимеразата на херпесния вирус. Валацикловир се превръща бързо и почти напълно в ацикловир и L-валин чрез метаболизма при първо преминаване в червата и черния дроб. Валацикловир води до високи нива на бионаличност на ацикловир, което позволява по-рядко дозиране.

Valtrex (и сродни имена) е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на Кратката характеристика на продукта (КХП), изготвен от Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура – продукти за хуманна употреба (CMD(h)), в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Поради различаващите се национални решения, приети от държавите-членки, касаещи разрешението за употреба на гореспоменатите продукти (и сродни имена), Европейската комисия официално образува процедура на сезиране по член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, с оглед изглаждане на различията в национално разрешените КХП и хармонизиране на КХП в рамките на ЕС. CHMP приема списък с въпроси на 20 ноември 2008 г. и други три списъка с нерешени въпроси.

GlaxoSmithKline се съгласява с Европейската агенция по лекарствата по време на сезирането по член 30 да хармонизира данните за СМС качеството (Модул 3) . Областите на различие се отнасят главно до точки 4.1, 4.2, 4.3 и 4.6 от КХП.

Точка 4.1 Терапевтични показания

CHMP обсъжда текста за следните показания, като взема предвид предложенията на Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), настоящите национални КХП и научните познания:

- 1- Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV) – херпес зостер,
- 2- Инфекции с вируса на херпес симплекс (HSV)
- 3- Инфекции с цитомегаловирус (CMV)

Показание 1 Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV) – херпес зостер

Прието е следното показание:

„Valtrex е показан за лечение на херпес зостер и очен зостер при имунокомпетентни възрастни.

Valtrex е показан за лечение на херпес зостер при възрастни пациенти с лека или средна имуносупресия.“

CHMP приема предложението на ПРУ да премахне *„Valtrex ускорява преминаването на болката . . . и постхерпетичната невралгия“* и информацията е преместена в точка 5.1. По отношение на превенцията на очните усложнения, в някои КХП в държавите-членки, CHMP отбелязва, че това е вторична полза от лечението на инфекцията с вируса на варицела зостер, поради това тази част от показанието е покрита от текст в точка 5.1.

Показание 2- Инфекции с вируса на херпес симплекс (HSV)

По отношение на херпес симплекс има разлики между държавите-членки относно мястото на инфекцията и препоръките за лечение, потискане или превенция.

Лечение на вируса на херпес симплекс

ПРУ, с оглед подобряване на безопасността и ефикасността на валацикловир при лечение на вируса на херпес симплекс, оценява продукта в програма за клинично развитие, съставена от шест проучвания, фокусирани върху инфекция с генитален херпес (HSV-2).

Тези проучвания показват, че валацикловир превъзхожда плацебо и/или е равностоеен на ацикловир по отношение намаляване продължителността на епизода, размножаването на вируса и времето за оздравяване на лезията.

Потискане на вируса на херпес симплекс за понижаване на рецидивите (повтарящи се епизоди на развитие на генитален херпес симплекс)

ПРУ, за да демонстрира ефикасност по отношение на намаляване рецидивите на генитален херпес, представя две проучвания (123-026 и 123-037). Валацикловир е значително по-ефективен от плацебо по отношение на забавяне на първия рецидив на генитален херпес (Patel, 1997; Reitano, 1998). Наскоро проведен мета-анализ (Lebrun-Vignes, 2007) предоставя допълнителни данни в подкрепа на това показание.

Потискане на гениталния херпес за намаляване на риска от предаване на вируса

ПРУ представя проучване HS2AB3009, за да демонстрира ефикасността на потискащата терапия с валацикловир (500 mg веднъж дневно).

СНМР заключава, че показанието за профилактика на разпространение на генитален херпес с валацикловир не може да бъде прието за показание само по себе си, а трябва да бъде свързано с лечение на първичен и рецидивиращ генитален херпес. Тази информация е включена в точка 4.4 от КХП.

Лечение и потискане на очни инфекции, свързани с вируса на херпес симплекс

ПРУ представя няколко проучвания за оценка на ефикасността на пероралния ацикловир при лечение на кератит, вследствие на инфекция с вируса на херпес симплекс след пенетрираща кератопластика (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Одобрените дозировки са основат на сравнителни изчисления за системното изложение на ацикловир (Weller, 2000). Резултатите от проучването на Weller показват, че валацикловир е сравним с ацикловир за превенция на херпесен кератит по време на продължително проследяване след операция.

СНМР е на мнение, че са представени проучвания с ограничен размер и неясно качество. Освен това, безопасността на потенциално по-високите вътреочни концентрации на ацикловир след приложение на валацикловир при инфектирани очи не е била задоволително проучена. СНМР заключава, че единственото приложение в очите, което трябва да бъде споменато, е *лечение на очен зостер*.

СНМР се съгласява да включи текст за очен вирус на херпес симплекс в точка 5.1. „*Valtrex понижава риска за очни усложнения от очен зостер*“.

Инфекции с херпес на устните (HSV-1)

В подкрепа на това предложено показание ПРУ представя две рандомизирани, плацебо контролирани проучвания (HS230027 и HS0028) [Spruance, 2003], оценяващи ефикасността и безопасността на един дозов режим на валацикловир, 2000 mg два пъти дневно за 1 ден, в сравнение с плацебо. Въз основа на резултатите от тези две проучвания, Международният форум за лечение на херпес (IHMF) [Gilbert, 2007] препоръчва терапия с кратък курс и висока доза за лечение на херпес на устните, като алтернатива на други одобрени дозови режими. ПРУ представя няколко ключови документа, описващи Проучване HS230027 и Проучване HS230028, и анализ на данните, подкрепящи терапия с кратък курс и висока доза при иминокомпетентни подрастващи и възрастни пациенти. Те включват също така Клиничен преглед, описващ безопасността и ефикасността на основните изпитвания за ефикасност. СНМР се съгласява, че за херпес на устните, валацикловир 2000 mg два пъти дневно за един ден е ефективно лечение при възрастни и подрастващи.

СНМР приема, че херпес на устните се покрива от показанието „*Лечение и потискане на инфекции с вирус на херпес симплекс на кожата и лигавиците*“, и заключава, че не трябва да се

споменава специално в точка 4.1 от КХП, въпреки че краткосрочното лечение трябва да бъде споменато в точка 4.2.

СНМР се съгласява да премахне няколко текста за по-специфични показания (напр. херпес на устните, херпесна инфекция на очите, намаляване на разпространението).

Няколко показания не са одобрени във всички държави-членки, в частност относно *имунокомпрометирани* пациенти.

Безопасността и ефикасността на валацикловир при лечение на вирус на херпес симплекс при имунокомпрометирани пациенти са оценени в Проучване 123-008, но има ограничени данни, които да демонстрират ефикасността и оптималната дозировка на валацикловир за лечение на вирус на херпес симплекс при имунокомпрометирани пациенти.

Потискане на вирус на херпес симплекс при пациенти, инфектирани с HIV

Проучвания 123-007 и HS230018 са проведени за оценка на безопасността и ефикасността на валацикловир за потискане на рецидивиращи епизоди на ано-генитален вирус на херпес симплекс при инфектирани с HIV пациенти (Conant, 2002).

СНМР приема следния текст за лечението на вируса на херпес симплекс:

„Valtrex е показан

- за лечението и потискането на инфекции с вирус на херпес симплекс на кожата и лигавиците, включително*
 - лечение на първи епизод на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и подрастващи, и при имунокомпрометирани възрастни*
 - лечение на рецидивиращи епизоди на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и подрастващи, и при имунокомпрометирани възрастни*
 - потискане на рецидивиращи епизоди на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и подрастващи, и при имунокомпрометирани възрастни*
- Лечение и потискане на рецидивиращи инфекции на очите с вирус на херпес симплекс.*

Показание 3 Инфекции с цитомегаловирус (CMV)

Профилактиката на инфекции с цитомегаловирус не е одобрена в някои държави-членки.

Цитомегаловирус е водещ причинител на свързани с вируси родилни дефекти, включително умствено изоставане и глухота, и може да причини тежки и смъртоносни заболявания при имунокомпрометирани пациенти, в частност пациенти с трансплантиран костен мозък (ВМТ), пациенти с трансплантирани плътни органи и имunosупресирани пациенти като тези с HIV инфекция.

ПРУ провежда две проучвания, за да определи безопасността и ефикасността на валацикловир в сравнение с АЦВ или плацебо, за профилактика на инфекция с цитомегаловирус и заболяване при пациенти с трансплантирани плътни органи.

Първото е основно изпитване (Проучване 123-012) при пациенти с бъбречна трансплантация, а второто е по-малко изпитване (Проучване 123-031) при възрастни пациенти с трансплантация на сърце.

Резултатите от проучване 123-012 показват, че профилактиката с перорален валацикловир при пациенти с бъбречна трансплантация намалява честотата или отлага началото на заболяване с цитомегаловирус както при серопозитивните, така и при серонегативните пациенти.

Резултатите от Проучване 123-031 показват значителна разлика във времето на развитие на цитомегаловирус антигенемия и сходно отлагане във времето на остро отхвърляне и по-малко опортюнистични или други херпесни инфекции в полза на валацикловир.

ПРУ представя две проучвания в подкрепа на безопасната употреба на валацикловир (Проучване 123-016 и Проучване 123-039). Показателите за безопасност на профилактичното интравенозно лечение с ганцикловир и пероралното лечение с валацикловир са сравними, като

и двата са сходни с този на плацебо групата. Докладваните нежелани събития (AEs) са вече описани и не могат да бъдат идентифицирани нови и значими сигнали за безопасност. ПРУ заявява, че валацикловир притежава доказана ефикасност при профилактика на инфекции с цитомегаловирус и заболявания, и повлиява положително други крайни резултати като отхвърляне на присадката и опортюнистични инфекции.

СНМР отбелязва, че тези данни биха могли да подкрепят допълнителен ефект на валацикловир, въпреки че това не може да бъде определено като основно показание за лечение, но може да бъде отбелязано в точка 5.1.

СНМР също така изисква от ПРУ да потвърди, че съотношението полза/риск на валацикловир може да бъде прието за сходно с това на валганцикловир, понастоящем широко използван в клиничната практика.

ПРУ представя четири рандомизирани, контролирани клинични изпитвания, за да покаже безопасността и ефикасността на валацикловир за профилактика на заболявания с цитомегаловирус при пациенти с трансплантация: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Проучването на Lowance показва, че профилактичното лечение с валацикловир е безопасен и ефективен начин за превенция на заболяване с цитомегаловирус след бъбречна трансплантация. Резултатите от проучването на Egan показват, че високи дози валацикловир значимо отлагат появата на цитомегаловирус антигенемия и имат положителни ефекти върху времето за развитие на инфекция с цитомегаловирус, симптоми и заболяване, в сравнение с нискодозовия перорален ацикловир.

Проучването на Ljungman показва, че валацикловир е значимо по-ефективен от пероралния ацикловир по отношение намаляване честотата на инфекции с цитомегаловирус ($P < 0,0001$) и че безопасността на пероралния валацикловир е сходна с тази на високодозовия перорален ацикловир.

Според авторите на проучване Winston, пероралният валацикловир може да бъде ефективна алтернатива на интравенозния ганцикловир, за профилактика на заболявания с цитомегаловирус след трансплантиране на костен мозък.

СНМР, като има предвид по-горните резултати от изпитвания, приема употребата на валацикловир за профилактика на инфекции с цитомегаловирус. Въпреки това, употребата на валацикловир за профилактика при трансплантация трябва да бъде ограничена само до трансплантация на плътни органи.

СНМР приема следния текст:

„Valtrex е показан за профилактика на инфекции с цитомегаловирус и заболяване след трансплантиране на плътни органи при възрастни и подрастващи“

Раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение

Има разлики в точка 4.2 между отделните държави-членки Някои държави-членки имат препоръки за по-висока доза отколкото други държави-членки при специфични ситуации.

Херпес на устните

ПРУ получава одобрение в някои държави-членки за употреба на валацикловир в по-висока доза и по-кратък курс на лечение (2 g два пъти дневно за един ден) при лечение на херпес на устните (Препоръка за клинична употреба на Международния форум за лечение на херпес (IHMF) [Gilbert, 2007]).

СНМР смята, че херпесът на устните не трябва да бъде специфично показание за лечение, въпреки че дозировката при лечение на херпес на устните може да бъде спомената в тази точка. Включените доклади от проучванията показват, че е открита допълнителна клинична полза от двудневно спрямо едnodневно лечение (Spruance, 2003). Въпреки това едnodневното лечение предоставя на пациентите лесна за приложение алтернатива в сравнение с наличните терапии за локално приложение и по-продължителните дозови режими с ацикловир и валацикловир.

СНМР приема следния текст: „За херпес на устните, валацикловир 2000 mg двукратно дневно за един ден е ефективно лечение при възрастни и подрастващи. Втората доза трябва да бъде приета около 12 часа (не по-скоро от 6 часа) след първата.“

Бъбречно увреждане

Някои държави-членки са преразгледали препоръките за дозиране при пациенти с *бъбречно увреждане* при лечение на херпес зостер въз основа на сигнали, свързани с безопасността. СНМР предлага да се понижат дозите при наличие на бъбречно увреждане, но ПРУ е на мнение, че предупредителните заявления, отнасящи се до употребата при възрастни и пациенти с бъбречно увреждане, поддържане на достатъчна хидратация и придържането към препоръчителните дозови понижения при пациенти с бъбречно увреждане са достатъчни и подходящи.

ПРУ също така заявява, че основните проучвания на валацикловир при лечение на инфекции с вируса на херпес симплекс и вируса на варицела зостер, и за потискане на рецидиви на вируса на херпес симплекс имат критерии за включване, които изключват повечето пациенти със значително бъбречно увреждане. Критериите се различават в различните проучвания, но изключват индивиди със серумен креатинин, по-висок от горната граница на нормата ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\sim 133 \text{ uM}$) или с креатининов клирънс, по-нисък от 35 mL/min . Поради това данните не са достатъчни за подгрупов анализ на ефикасността и безопасността.

ПРУ няма данни, които да показват, че пациенти с бъбречно увреждане имат променено ФК/ФД отношение, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, така че да се нуждаят от по-висока експозиция на ацикловир за получаване на сравним лечебен ефект. Поради това ефективността на различните дози ацикловир при пациенти със сходни нива на бъбречна функция не може да бъде сравнена.

СНМР заключава, че няма данни, които да подсказват, че пациенти с нарушена бъбречна функция имат нужда от по-високи дози за получаване на ефект от лечението. В този случай СНМР препоръчва гранична стойност от 10 mL/min (което води до изчислена доза от 39-63 при $<10 \text{ mL/min}$ и 43-77 при $CL_{Cr} 10\text{-}30 \text{ mL/min}$).

СНМР се съгласява с понижена доза при бъбречно увреждане.

СНМР изисква от ПРУ допълнително да обсъди предложените дозови промени при *бъбречно увреждане* при еднократното лечение на херпес на устните. Дозата е понижена вече с 50 % при $CL_{Cr} 30\text{-}49 \text{ mL/min}$, докато при инфекции с варицела зостер, които имат нормална доза при същия интервал като предложения за херпес на устните, дозата се редуцира с 33 % при $CL_{Cr} 30\text{-}49 \text{ mL/min}$.

ПРУ предоставя обосновка за коригиране на дозата при лечение на херпес на устните при пациенти с бъбречно увреждане. Две рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания на безопасността и ефикасността са описани в подкрепа на употребата на валацикловир при лечение на херпес на устните. Изчисленията за креатининовия клирънс са сходни между отделните лечения и между двете проучвания.

Изборът на дозировка за лечение на херпес на устните е основан на приложението на висока доза валацикловир по време на началния период, като целта е да се постигнат плазмени концентрации надвишаващи *in vitro* IC₉₉, основано на хипотезата, че оптималният антивирусен ефект ще се достигне чрез високи системни експозиции по времето, през което вирусната репликация временно превъзхожда имунния отговор на пациента. Съответно, оценката на дозовите режими валацикловир при пациенти с бъбречно увреждане е така съставена, че *пиковите концентрации на ацикловир* (C_{max}) да са близки до тези при приложение на 2000 mg два пъти дневно при еднократен прием от индивиди с CL_{Cr} от 50 до 120 mL/min . Също така се взимат предвид изчисленията за цялата област под кривата концентрация-време за ацикловир (AUC).

Изчисленията за отношенията между фармакокинетиката на ацикловир и бъбречната функция са получени от индивиди в Проучвания P66-01, P66-02, P66-09 и P66-10, които са приемали валацикловир в дозировка от 1000 mg.

Бионаличността на ацикловир след приложение на валацикловир се понижава с повишаване на дозата. Поради това, в допълнение към променената фармакокинетика на ацикловир при пациенти с бъбречно увреждане, този фактор също трябва да бъде взет под внимание при определяне на промяната на дозата въз основа на C_{max} и/или AUC.

Въз основа на резултати от проучване P66-09, изчисленията за относителната бионаличност на ацикловир при прием на различни дози валацикловир се смятат за независими от бъбречната функция.

При предложените дозови режими на валацикловир, изчислените за ацикловир общи площи под кривата при пациенти с тежки бъбречни увреждания са по-големи от тези, очаквани при индивиди с по-леки бъбречни увреждания. Въпреки това, главните проблеми, свързани с безопасността на ацикловир, се състоят основно в обратими остри ефекти върху бъбречната функция поради възможността за кристализиране в бъбречните тубули. Въпреки че това рядко се случва, се смята, че то е по-скоро свързано с висока пикова концентрация, отколкото с AUC. В допълнение, моделните резултати, избрани за предсказване на C_{max} и AUC, са консервативни по отношение на предоставяне на по-високи очаквания при пациенти с тежки бъбречни увреждания. Имайки предвид, че очакваните пикови концентрации при тази група са близо до долната граница на интервала за индивиди с $CL_{Cr} \geq 50 \text{ mL/min}$ и че само една доза ще бъде приложена, се дават уверения относно това, доколко са подходящи предложените дозови режими. Фармакокинетичната вариабилност (% CV) при C_{max} и AUC се очаква да бъде сходна при различни дози и нива на бъбречно увреждане.

CHMP отбелязва, че предложените понижения на дозата при лечение на херпес на устните при пациенти с бъбречно увреждане се различават от тези при други показания, тъй като дозата вече е намалена наполовина при $CL_{Cr} 30\text{--}49 \text{ mL/min}$, въпреки относително ниската доза. При други показания, където нормалната доза е в долната граница, пониженията на дозата при бъбречно увреждане не се правят преди CL_{Cr} да стане под 30 mL/min , тъй като при тези нива на експозиция очакваното повишение на експозицията при $CL_{Cr} 30\text{--}49 \text{ mL/min}$ не се смята за значим риск за безопасността.

CHMP изисква механизма, по който са разработени предложените дози при херпес на устните, поради съмнение, че понижение на дозата още при $CL_{Cr} 49 \text{ mL/min}$ може да доведе до недостатъчна експозиция. Въпреки това, представените моделирани данни показват, че C_{max} (предполага се, че е важна за краткосрочното лечение на херпес на устните) и AUC все още ще бъдат достатъчни в групата с $CL_{Cr} 30\text{--}49 \text{ mL/min}$. Трябва да се има предвид, че моделирането се основава на някои не толкова силни взаимовръзки, напр. C_{max} като функция на креатининовия клирънс. Въпреки това, поради относително доброкачественото показание, консервативен подход би бил подходящ за понижаване на потенциалния риск за безопасността.

Имунокомпрометирани пациенти

ПРУ заявява, че обикновено при дозиране при имунокомпрометирани пациенти се препоръчват по-високи дози, спрямо тези при имунокомпетентни пациенти при общо показание.

Съгласно изискванията на CHMP, ПРУ преразглежда употребата на валацикловир за лечение на херпес зостер при имунокомпрометирани пациенти и редактира насоките за лечение.

Френските насоки препоръчват валацикловир 1000 mg 3 пъти дневно с внимателно проследяване [Yeni, 2008]. Американската асоциация по инфекциозни болести (IDSA) препоръчва валацикловир 1000 mg трикратно дневно [Dworkin, 2007], а Европейската конференция за инфекции при болни от левкемия препоръчва същата дозировка на валацикловир за поне 7 дни [Styczynski, 2009].

CDC препоръчва бързо започване на антивирусна терапия при всички имunosупресирани пациенти с херпес зостер в рамките на 1 седмица от появата на обрива или по всяко време преди пълното покриване на лезиите с крусти. Перорален валацикловир 1000 mg трикратно дневно за 7-10 дни е препоръчително лечение за остър, локализиран в дерматом херпес зостер при пациенти, инфектирани с HIV. Ако кожните лезии са значителни по големина или се подозира засягане на вътрешни органи, трябва да се започне интравенозен ацикловир и да се продължи докато се постигне видимо клинично подобрение [Balfour, 1983]. Преминаването от

интравенозен ацикловир към перорална противовирусна терапия (за завършване на 10-14 дневен курс на лечение) е оправдано, когато образуването на нови кожни лезии е престанало и признаците и симптомите на висцералната инфекция с вируса на варицела зостер се подобряват [CDC, 2009].

СНМР приема текста и смята за приемлива дозировката от 1000 mg три пъти дневно.

Точка 4.3 Противопоказания

Някои държави-членки имат допълнително противопоказание при бременност и кърмене.

Някои държави-членки имат допълнително противопоказание за вирус, резистентен на ацикловир.

ПРУ запазва подходящо предупредително заявление в точка 4.6 Бременност и кърмене в хармонизираната в ЕС КХП. ПРУ смята, че употребата на валацикловир при бременност не трябва да бъде противопоказана.

СНМР приема предложението на ПРУ, като го смята за отговарящо на сега приложимите насоки и отразяващо точно наличните данни.

СНМР приема предложението на ПРУ да не включи текста за резистентност на вируса в точка 4.3. Резистентността на вируса се различава от състояние, при което лекарството не трябва да се прилага поради причини, свързани с безопасността, и трябва да се прави разлика между рискове за безопасността и понижена ефективност.

СНМР също така приема противопоказания, отнасящи се до свръхактивност към ацикловир, валацикловир или различни лекарствени форми на валацикловир.

Точка 4.6 Бременност

Обемът на информация е различен сред различните държави-членки. Подобен тип данни се представят, но обемът на фактите се различава значително. Препоръките за употреба също показват разлики.

Оценката на ползите и рисковете от употребата на валацикловир при специфични показания и при дадени бременни или кърмещи жени попада в зоната на компетенция на лекуващия лекар. СНМР приема предложението на ПРУ да заяви в тази точка, че валацикловир трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалните ползи от лечението превишават потенциалните рискове.

Както е изискано, ПРУ преразглежда наличната информация след закриване на Регистъра на бременни. В допълнение, ПРУ оценява доклади за бременност и резултати от бременност, налични в Световната база данни за клинична безопасност на ПРУ. Трудно е да се определи размерът на експозицията при тази популация. Анализ на публикуваната литература не показва нови значими притеснения за безопасността на бебетата или майките. Значителна част от вродените аномалии, описани в статиите, са в съответствие с известните фетални изменения от втрематочна инфекция с цитомегаловирус.

СНМР приема новото предложение за приемливо. Въпреки това се препоръчват малки промени в текста, като например размера на опита, натрупан с валацикловир и ацикловир при бременност (означен съответно като ограничен или среден), съответните числа от крайния доклад от проучването от Регистъра на бременността са включени с оглед да илюстрират наличните данни.

Раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции

СНМР изисква от ПРУ да конкретизира всички предложени честоти и да подаде с достатъчно подкрепящи данни ревизирана точка 4.8 в съответствие с насоките за КХП.

От ПРУ се изисква да вземе предвид нежеланите събития независимо от статистическата значимост.

ПРУ ревизира съответно точка 4.8. За нежеланите събития от спонтанни доклади, честотата ще бъде означавана като „с неизвестна честота“, както се изисква. За нежеланите събития,

идентифицирани в клинични изпитвания, е създадена категория на честотата въз основа на общата честота, наблюдавана при клинични изпитвания.

ПРУ включва въвеждащ текст в точка 4.8 за изясняване на размера/експозицията на групата в клиничните изпитвания. Размерът на групата в базата данни на клиничните изпитвания се основава на сборни данни от основни проучвания на валацикловир за 4 различни показания. Тези проучвания са избрани като най-представителни за показателите за безопасност на продукта за популацията, изложена на валацикловир, и включват приблизително 5855 индивиди. Тези 5855 пациенти обхващат съответно: лечение на херпес зостер (n=967); лечение на генитален херпес (n=1160 висока доза и n=1203 ниска доза); потискане на генитален херпес (n=1009 висока доза и n=269 ниска доза); лечение на херпес на устните (n=609 висока доза и n=638 ниска доза).

ПРУ, както се изисква, преизчислява категориите честота на нежеланите реакции за тези реакции, идентифицирани от постмаркетинговите данни, за да спази ревизираните насоки за КХП.

ПРУ пояснява, че базата данни от клиничните изпитвания, съставена от събрани данни от клинични проучвания за четири показания, както е описано по-горе, е използвана за преизчисление на честотите на нежеланите реакции, идентифицирани в постмаркетингови условия. Избраните проучвания, включени в тази база данни от клинични изпитвания, отразява показателите за безопасност на продукта за популацията, изложена на валацикловир.

ПРУ представя, в таблица за отговори, преизчислените честоти на нежеланите реакции за тези нежелани реакции, идентифицирани от постмаркетинговия опит и подкрепящите анализи. В ситуации, където има различни честоти в различните проучвания, се възприема най-консервативният подход, например категорията на честотата се основава на по-високата честота.

СНМР изисква от ПРУ да даде оценка на честотата на резистентност при имунокомпетентни и имунокомпрометирани пациенти в различните клинични изпитвания, за да бъде разгледана в перспектива спрямо постмаркетинговите данни.

Честотата на резистентен към ацикловир вируса на херпес симплекс е останала ниска и стабилна въпреки увеличаващото се клинично приложение на противовирусни средства, насочени срещу херпесните вируси, в продължение на приблизително три десетилетия. Уникална комбинация от фактори, свързани с вируса, приемника и лекарството, обяснява защо не се е развила резистентност в популацията и също така защо приложението на валацикловир не е вероятно да увеличи честотата на резистентните към ацикловир вируси на херпес симплекс.

Резистентността на вируса на херпес симплекс към ацикловир, активния метаболит на валацикловир, определена чрез изследване на намаляването на плаката, е определена на по-малко от 1 % при имунокомпетентни пациенти и приблизително 5-6 % при имунокомпрометирани пациенти. Тези данни дават сигурност, че възможността за развитие на резистентност не е влошила установените показатели за полза/риск за валацикловир.

Честотата на резистентност към ацикловир е стабилна, не се е променила за почти три десетилетия, през които ацикловир се използва, и не е различна при лекувани пациенти и нелекувани индивиди.

СНМР заключава, че ПРУ е предоставил изчерпателно описание за честотата на резистентност при имунокомпетентни и имунокомпрометирани индивиди в различните клинични изпитвания. Заключение то обобщава, че честотата на резистентен на ацикловир вирус на херпес симплекс не се е променила значително по време на последните три десетилетия. Резистентността на вируса на херпес симплекс при имунокомпетентни индивиди е ниска, по-малка от 1 % и при имунокомпрометираните индивиди ~5-6 %, което също се приема за ниско. Тези наблюдения подкрепят безопасността на лечението на вируса на херпес симплекс в двете групи, въпреки това, възможността за увеличаване на резистентността трябва непрекъснато да бъде наблюдавана.

Точка 5.1 Фармакодинамични свойства

СНМР се съгласява да включи в тази точка информация, че валацикловир понижава риска от разпространение на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни, когато се приема като потискаща терапия и в комбинация с практикуване на безопасен секс.

Успехът на химиотерапията или трансплантацията често се компрометира от инфекции по време на периода на имunosупресия след лечение или операция, когато обикновено се активират латентни вируси (Bustamante, 1991; Hougland, 2001).

СНМР отбелязва, че са проведени проучвания, подкрепящи безопасната и ефикасна употреба на валацикловир само при пациенти с HIV, като повечето от тях нямат сериозно понижение на CD4. Въпреки това, валацикловир показва ефикасност при лечението на херпес на устните, възпаление на лигавиците поради химиотерапия или облъчване, реактивация на вируса на херпес симплекс на лицето и гладиаторски херпес.

Други точки от КХП

СНМР изисква от ПРУ да разгледа всички други точки от национално одобрените в ЕС КХП и да предложи подходящи промени в текста там, където съществуват разлики.

ПРУ прави предложение за хармонизацията на КХП за валацикловир, като взема предвид всички фармацевтични форми и всички дозировки, понастоящем одобрени в поне една държава-членка. Подадена е специфична документация, която взема предвид актуализираните данни.

СНМР намира отговорите и основанията, представени от ПРУ, за задоволителни.

Модулът за качество също е хармонизиран, както е изискано от ПРУ.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- целта на процедурата по сезиране е да се постигне хармонизиране на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката,

- Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Valtrex и сродни имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 1 000 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид (*valaciclovir hydrochloride*), еквивалентен на 250 mg валацикловир (*valaciclovir*).

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид (*valaciclovir hydrochloride*), еквивалентен на 500 mg валацикловир (*valaciclovir*).

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид (*valaciclovir hydrochloride*), еквивалентен на 1 000 mg валацикловир (*valaciclovir*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетка 250 mg

Бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка с бяло до почти бяло ядро, с маркировка “GX CE7” със синьо мастило от едната страна.

Таблетка 500 mg

Бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка с бяло до почти бяло ядро, гравирана с “GX CF1” от едната страна.

Таблетка 1 000 mg

Бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка с бяло до светлокремаво ядро, с частична делителна черта от двете страни и с маркировка “GX CF2” със синьо мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекции, причинени от *Varicella zoster virus (VZV)* – херпес зостер

Valtrex е показан за лечение на херпес зостер и зостер с очни симптоми при имунокомпетентни възрастни (вж. точка 4.4).

Valtrex е показан за лечение на херпес зостер при възрастни пациенти с лека или умерена имуносупресия (вж. точка 4.4).

Инфекции, причинени от *Herpes simplex virus (HSV)*

Valtrex е показан

- за лечение и потискане на инфекции, причинени от HSV, на кожата и лигавиците, включително

- лечение на начален генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и юноши и при имунокомпрометирани възрастни
- лечение на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и юноши и при имунокомпрометирани възрастни
- потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни възрастни и юноши и при имунокомпрометирани възрастни
- лечение и потискане на рецидивиращи очни инфекции, причинени от HSV (вж. точка 4.4).

Не са провеждани клинични изпитвания при пациенти, инфектирани с HSV и имунокомпрометирани по други причини, различни от инфекция с HIV (вж. точка 5.1).

Инфекции, причинени от Cytomegalovirus (CMV)

Valtrex е показан за профилактика на CMV инфекция и заболяване след трансплантация на солидни органи при възрастни и юноши (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инфекции, причинени от Varicella zoster virus (VZV) – херпес зостер и зостер с очни усложнения

Пациентите трябва да бъдат съветвани да започнат лечение възможно най-бързо след диагностицирането на херпес зостер. Няма данни за лечение, започнало след повече от 72 часа след появата на херпесния обрив.

Имунокомпетентни възрастни

Дозата при имунокомпетентни пациенти е 1 000 mg три пъти дневно за седем дни (3 000 mg обща дневна доза). Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу).

Имунокомпрометирани възрастни

Дозата при имунокомпрометирани пациенти е 1 000 mg три пъти дневно най-малко за седем дни (3 000 mg обща дневна доза) и за 2 дни след заздравяване на лезиите. Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу).

При имунокомпрометирани пациенти антивирусно лечение се препоръчва при поява на мехури в рамките на една седмица или по всяко време до пълно заздравяване на лезиите (образуване на крусти).

Лечение на инфекции, причинени от herpes simplex virus (HSV) при възрастни и юноши (≥ 12 години)

Имунокомпетентни възрастни и юноши (≥ 12 години)

Дозата е 500 mg Valtrex два пъти дневно (1 000 mg обща дневна доза). Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу).

При рецидиви лечението трябва да продължава три до пет дни. При началните епизоди, които могат да бъдат по-тежки, лечението може да се удължи до десет 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. Valtrex може да предотврати развитието на лезии, когато е приет при първите признаци и симптоми на HSV рецидив.

Лабиален херпес

Ефективно лечение при възрастни и юноши на лабиален херпес е валацикловир 2 000 mg два пъти дневно за един ден. Втората доза трябва да се приеме около 12 часа (не по-рано от 6 часа) след първата доза. Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу). При тази схема на дозиране лечението не трябва да превишава един ден, тъй като това не е показало допълнителна клинична полза. Лечението трябва да започне при първи симптоми на лабиален херпес (т.е. изтръпване, сърбеж или парене).

Имунокомпрометирани възрастни

За лечение на HSV при имунокомпрометирани възрастни, дозата е 1 000 mg два пъти дневно в продължение на най-малко 5 дни, след оценка на тежестта на клиничното състояние и имунния статус на пациента. При началните епизоди, които могат да бъдат по-тежки, лечението може да се удължи до десет дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано. Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу). Лечението трябва да започне в рамките на 48 часа за максимална клинична полза. Препоръчва се стриктно проследяване на развитието на лезиите.

Потискане на рецидиви на инфекции, причинени от herpes simplex virus (HSV) при възрастни и юноши (≥ 12 години)

Имунокомпетентни възрастни и юноши (≥ 12 години)

Дозата е 500 mg Valtrex, приеман веднъж дневно. Някои пациенти с много чести рецидиви (≥ 10 /година при липса на терапия) може да имат допълнителна полза, ако дневната доза от 500 mg се приема разделена (250 mg два пъти дневно). Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу). Преоценка на терапията се прави след 6 до 12 месеца лечение.

Имунокомпрометирани възрастни

Дозата е 500 mg Valtrex два пъти дневно. Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу). Преоценка на терапията се прави след 6 до 12 месеца лечение.

Профилактика на инфекция и заболяване, причинено от cytomegalovirus (CMV) при възрастни и юноши (≥ 12 години)

Дозата е 2 000 mg Valtrex четири пъти дневно, като приемът трябва да започне колкото е възможно по-скоро след трансплантацията. Тази доза трябва да бъде намалена в зависимост от креатининовия клирънс (вж. Бъбречно увреждане по-долу).

Обикновено лечението продължава 90 дни, но при високорискови болни може да се наложи удължаването му.

Специални групи популации

Деца

Ефикасността на Valtrex при деца на възраст под 12 години не е била оценявана.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид възможността от бъбречно увреждане и в зависимост от това дозата трябва да се коригира (вж. Бъбречно увреждане по-долу). Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при приложение на Valtrex при пациенти с нарушена бъбречна функция. Трябва да се поддържа адекватна хидратация. Дозата на Valtrex трябва да бъде намалена при пациенти с увредена бъбречна функция, както е показано в Таблица 1 по-долу.

При пациенти на периодична хемодиализа, дозата Valtrex трябва да се прилага след като е направена хемодиализата. Креатининовия клирънс трябва често да се проследява, особено през периоди, когато бъбречната функция се променя бързо, напр. веднага след бъбречна трансплантация или присаждане. В съответствие с това дозата Valtrex трябва да се коригира.

Чернодробно увреждане

Клинични изпитвания с доза от 1 000 mg валацикловир при възрастни пациенти показват, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена цироза (чернодробните синтезни функции са запазени). Фармакокинетичните данни при възрастни пациенти с напреднала цироза (увредени чернодробни синтезни функции и данни за портално-системни колатерали) не показват нужда от корекция на дозата; клиничният опит, обаче, е ограничен. За по-високи дози (4 000 mg или повече дневно), вижте точка 4.4.

Таблица 1: КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ

Терапевтично показание	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза валацикловир ^a
Инфекции, причинени от Varicella-Zoster Virus (VZV)		
<i>Лечение на herpes zoster при имунокомпетентни и имунокомпрометирани възрастни</i>	≥ 50 30 до 49 10 до 29 10	1 000 mg три пъти дневно 1 000 mg два пъти дневно 1 000 mg веднъж дневно 500 mg веднъж дневно
Инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus (HSV)		
<i>Лечение на HSV инфекции</i>		
- имунокомпетентни възрастни и юноши	≥ 30 < 30	500 mg два пъти дневно 500 mg веднъж дневно
- имунокомпрометирани възрастни	≥ 30 < 30	1 000 mg два пъти дневно 1 000 mg веднъж дневно
<i>Лечение на лабиален херпес при имунокомпетентни възрастни и юноши (алтернативна 1-дневна схема)</i>	≥ 50 30 до 49 10 до 29 < 10	2 000 mg два пъти в един ден 1 000 mg два пъти в един ден 500 mg два пъти в един ден 500 mg еднократна доза
<i>Потискане на HSV инфекции</i>		
- имунокомпетентни възрастни и юноши	≥ 30 < 30	500 mg веднъж дневно ^b 250 mg веднъж дневно
- имунокомпрометирани възрастни	≥ 30 < 30	500 mg два пъти дневно 500 mg веднъж дневно
Инфекции, причинени от Cytomegalovirus (CMV)		
<i>CMV профилактика при възрастни и юноши с трансплантиран солиден орган</i>	≥ 75 50 до < 75 25 до < 50 10 до < 25 < 10 или на диализа	2 000 mg четири пъти дневно 1 500 mg четири пъти дневно 1 500 mg три пъти дневно 1 500 mg два пъти дневно 1 500 mg веднъж дневно

^a При пациенти на периодична хемодиализа, дозата трябва да се прилага в същия ден след като е направена хемодиализата.

^b За потискане на HSV при имунокомпетентни лица с анамнеза за ≥ 10 рецидиви/година, подобри резултати може да се постигнат с 250 mg два пъти дневно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към валацикловир, ацикловир или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хидратационен статус

Трябва да се вземат мерки за осигуряване на адекватен прием на течности при пациенти, при които има риск от обезводняване, по-специално пациентите в старческа възраст.

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст
Ацикловир се елиминира чрез бъбреците и затова при пациенти с бъбречно увреждане дозата на валацикловир трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2). При пациенти в старческа 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 старческа възраст, така и тези с бъбречно увреждане, 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).

Приложение на по-високи дози валацикловир при чернодробно увреждане и чернодробна трансплантация

Няма налични данни за приложението на по-високи дози валацикловир (4 000 mg или повече дневно) при пациенти с чернодробно заболяване. Не са провеждани специфични изпитвания с валацикловир при чернодробна трансплантация и поради това трябва да се подхожда внимателно при прилагане на дневни дози, по-високи от 4 000 mg при тези пациенти.

Приложение за лечение на херпес зостер

Клиничният отговор трябва да се проследява внимателно, особено при имунокомпрометирани пациенти. Трябва да се обмисли приложението на интравенозна антивирусна терапия, когато се счита, че отговорът на пероралната терапия е недостатъчен.

Пациентите с херпес зостер, протичащ с усложнения, т.е. пациенти с вътрешни прояви, дисеминиран зостер, двигателни невропатии, енцефалит и мозъчно-съдови усложнения, трябва да бъдат подложени на интравенозна антивирусна терапия.

Освен това имунокомпрометирани пациенти със зостер с очни усложнения или такива с висок риск от дисеминиран зостер и вътрешни прояви, трябва да бъдат подложени на интравенозна антивирусна терапия.

Предаване на генитален херпес

Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват половите контакти, когато имат симптоми, дори ако лечението с антивирусно лекарство е вече започнало. По време на супресивна терапия с антивирусни средства, честотата на отделянето на вирусите значително се понижава. Въпреки това все още съществува риск от предаване. Следователно като допълнение към терапията с валацикловир се препоръчва пациентите да практикуват безопасен секс.

Приложение при очни HSV инфекции

При тези пациенти клиничният отговор трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли приложението на интравенозна антивирусна терапия, когато е малко вероятно отговорът на пероралната терапия да бъде достатъчен.

Приложение при CMV инфекции

Данните за ефикасността на валацикловир при пациенти с трансплантация (~200), изложени на висок риск от CMV заболяване (напр. CMV-положителен донор/CMV-отрицателен реципиент или приложение на индукционна терапия с анти-тимоцитни глобулини), показват че валацикловир трябва да се използва при тези пациенти само, когато приложението на валганцикловир или ганцикловир е невъзможно поради съображения за безопасност.

Високите дози, необходими за профилактика на CMV могат да доведат до по-чести нежелани лекарствени реакции, включително нарушения на ЦНС, в сравнение с по-ниски дози, прилагани при други индикации (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за промени в бъбречната функция и дозите да се коригират съобразно това (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на комбинация от валацикловир с нефротоксични лекарствени продукти трябва да става с повишено внимание, особено при лица с увредена бъбречна функция, и налага редовно проследяване на бъбречната функция. Това се отнася за едновременно приложение с аминокликозиди, органични съединения на платината, йодирани контрастни средства, метотрексат, пентамидин, фоскарнет, циклоспорин и такролимус.

Ацикловир се излъчва предимно непроменен в урината чрез активна бъбречна тубулна секреция. След прием на 1 000 mg валацикловир, циметидин и пробенецид намаляват бъбречния клирънс на ацикловир и увеличават AUC на ацикловир съответно с около 25 % и 45 % чрез инхибиране на активната бъбречна секреция на ацикловир. Циметидин и пробенецид, приети заедно с валацикловир, са повишили AUC на ацикловир с около 65 %. Други едновременно приемани лекарствени продукти (включително напр. тенофовир), които инхибират или се конкурират с активната тубулна секреция, могат да повишат концентрациите на ацикловир по този механизъм. По същия начин приложението на валацикловир може да повиши плазмените концентрации на едновременно приложеното вещество.

При пациенти, получаващи по-високи експозиции ацикловир от валацикловир (напр. при дози за лечение на зостер или профилактика на CMV), трябва да се подхожда внимателно по време на едновременно приложение на лекарства, които инхибират активната бъбречна тубулна секреция.

Установено е повишаване на плазмените AUC на ацикловир и на неактивния метаболит на микофенолат мофетил, имуносупресор, използван при пациенти, претърпели трансплантация, когато тези лекарства са приложени едновременно. Не са наблюдавани промени в максималните концентрации и AUC при едновременно приложение на валацикловир и микофенолат мофетил при здрави доброволци. Клиничният опит от прилагането на тази комбинация е ограничен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ограниченото количество данни за употребата на валацикловир и средното количество данни за употребата на ацикловир по време на бременност са налични от регистрите за случаите на бременност (в които са документирани последствията за бременността при жени, приемали валацикловир или ацикловир (активният метаболит на валацикловир) в перорална или интравенозна форма; 111 и 1 246 случая (съответно 29 и 756 при експозиция по време на първия триместър от бременността), и постмаркетинговия опит не показват наличие на деформираща или фетална/неонатална токсичност. Изпитванията при животни не показват репродуктивна токсичност на валацикловир (вж. точка 5.3). Валацикловир трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза от лечението надвишава възможния риск.

Кърмене

Ацикловир, главният метаболит на валацикловир, се екскретира в кърмата. Обаче при терапевтични дози на валацикловир не се очакват ефекти върху кърмачетата, тъй като дозата, погълната от детето е по-малко от 2 % от терапевтичната доза на интравенозен ацикловир за лечение на херпес при новородени (вж. точка 5.2). Валацикловир трябва да се прилага с повишено внимание по време на кърмене и само, когато е клинично показано.

Фертилитет

Валацикловир не е оказал въздействие върху фертилитета при плъхове, при които валацикловир е бил приложен перорално. При високи дози парентерално приложен ацикловир при плъхове и кучета са наблюдавани атрофия на тестисите и асперматогенеза. Няма проведени изпитвания с валацикловир за фертилитета при хора, но не са съобщавани промени в броя,

подвижността и морфологията на сперматозоидите при 20 пациенти след 6-месечно ежедневно лечение с 400 до 1 000 mg ацикловир.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите 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 профилът на нежеланите лекарствени реакции на Valtrex. Освен това, фармакологичните данни на активното вещество не предполагат ефекти, които да пречат на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани от пациенти, лекувани за поне една индикация с Valtrex при клинични изпитвания, са били главоболие и гадене. По-сериозните НЛР като тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром, остра бъбречна недостатъчност и неврологични нарушения са разгледани по-подробно в други точки на тази КХП.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и по честота.

Следните категории честоти са използвани за класификация на нежеланите реакции:

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	$< 1/10\,000$

За да се подредят НЛР в категории по честота, са използвани данни от клинични изпитвания, ако в хода на изпитването е имало доказателство за връзка на нежеланите реакции с валацикловир.

За НЛР, които са били установени от пост-маркетинговия опит, но не са били наблюдавани в клиничните изпитвания, е използвана най-консервативната стойност от оценката на база на извадка („правило на тройката”), за да се определи категорията на честота на НЛР. За НЛР, определени като имащи връзка с валацикловир от пост-маркетинговия опит и наблюдавани в клинични изпитвания, е използвана честотата от изпитването, за да се определи категорията на честота. Базата данни за клиничните изпитвания за безопасност включва 5 855 лица, които са били експонирани на валацикловир в клинични изпитвания, обхващащи множество индикации (лечение на херпес зостер, лечение/потискане на генитален херпес & лечение на лабиален херпес).

Данни от клинични изпитвания

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене

Пост-маркетингови данни

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения, тромбоцитопения

Левкопения е съобщавана главно при имунокомпрометирани пациенти.

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилаксия

Психични нарушения и нарушения на нервната система

Чести: Замаяност

Нечести: Объркване, халюцинации, нарушено съзнание, тремор, възбуда

Редки: Атаксия, дизартрия, гърчове, енцефалопатия, кома, психотични симптоми.

Неврологични нарушения, понякога тежки, може да са свързани с енцефалопатия и включват объркване, възбуда, гърчове, халюцинации, кома. Тези нежелани реакции обикновено са обратими и са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане или с други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4). При пациенти с трансплантиран орган, приемащи високи дози (8000 mg дневно) Valtrex за профилактика на CMV, по-често се срещат неврологични реакции в сравнение с пациенти, приемащи по-ниски дози, използвани при други индикации.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Повръщане, диария.

Нечести: Коремна дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Обратимо покачване на функционалните чернодробни тестове (напр. билирубин, чернодробни ензими).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обриви, включително фоточувствителност, сърбеж.

Нечести: Уртикария

Редки: Ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Бъбречна болка

Редки: Бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност (особено при пациенти в старческа възраст или при пациенти с бъбречно увреждане, приемащи по-високи от препоръчаните дози).

Бъбречната болка може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност.

Съобщавано е също и вътретубулна преципитация на кристали на ацикловир в бъбреците. По време на лечение трябва да се осигури адекватен прием на течности (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация за специални групи популации

Докладвани са бъбречна недостатъчност, микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения (появява се в комбинация) при тежко имунокомпрометирани възрастни пациенти, по-специално при такива с напреднал стадий на СПИН, приемащи високи дози (8000 mg дневно) валацикловир за дълъг период от време в условията на клинични изпитвания. Това се наблюдава и при пациенти, 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. Възможна е също поява на гадене и повръщане. Налага се повишено внимание за предотвратяване на неумишлено предозиране. Много от докладваните случаи са многократно предозиране при пациенти с увредена бъбречна функция или при такива в старческа възраст, поради липса на съответното подходящо намаляване на дозировката.

Лечение

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на интоксикация. Хемодиализата значително допринася за отстраняването на ацикловир от кръвта и затова може да се разглежда като възможна мярка за лечение в случай на симптоматично предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

В човешкия организъм валацикловир бързо и почти напълно се превръща в ацикловир и валин, вероятно чрез ензима, известен като валацикловир хидролаза.

Ацикловир е специфичен инхибитор на херпесните вируси с *in vitro* активност срещу вируси херпес симплекс (HSV) тип 1 и тип 2, вирус варицела зостер (VZV), цитомегаловирус (CMV), вирус Епщайн-Бар (EBV) и човешки херпесен вирус 6 (HHV-6). Ацикловир инхибира ДНК синтезата на херпесния вирус, след като е фосфорилиран до активна трифосфатна форма.

Първата степен на фосфорилирането изисква действието на вирус-специфичен ензим. В случаите на HSV, VZV и EBV този ензим е вирусната тимидинкиназа (ТК), който се среща само в инфектираните с вирус клетки. Селективност при CMV се поддържа чрез фосфорилиране, най-малко до известна степен, което се медира от продукта на гена, кодиращ фосфотрансфераза, UL97. Това изискване за активиране на ацикловир от вирус-специфичен ензим до голяма степен 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 се блокира репликацията на вируса.

Фармакодинамични ефекти

Резистентността към ацикловир обикновено се дължи на фенотипен дефицит на тимидинкиназа, в резултат на което вирусът е в неизгодно положение в естествения си гостоприемник. 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.

При наблюдение на клинични HSV и VZV изолати от пациенти на терапия или профилактика с ацикловир се разкрива, че наличието на вируси с намалена чувствителност към ацикловир е изключително рядко при имунокомпетентни гостоприемници и не много често при тежко имунокомпрометирани индивиди, напр. пациенти с трансплантация на орган или костен мозък,

пациенти на химиотерапия за злокачествено заболяване или инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Клинични изпитвания

Инфекция, причинена от Varicella Zoster Virus

Valtrex ускорява отзвучаването на болката: той намалява продължителността и съотношението на пациентите със зостер-свързана болка, което включва остра, а при пациентите над 50 години също и пост-херпесна невралгия. Valtrex намалява риска от очни усложнения на очния херпес зостер.

Интравенозната терапия обикновено се приема като стандарт за лечение на херпес зостер при имунокомпрометирани пациенти; обаче ограничени данни показват клинична полза на валацикловир при лечение на VZV инфекция (херпес зостер) при определени имунокомпрометирани пациенти, включително такива със солидни тумори, HIV, автоимунни заболявания, лимфома, левкемия и трансплантация на стволови клетки.

Инфекция, причинена от Herpes Simplex Virus

Валацикловир за очни инфекции, причинени от HSV, трябва да се прилага според съответните насоки за лечение.

Изпитвания с валацикловир за лечение и потискане на генитален херпес са били направени при пациенти, едновременно инфектирани с HIV/HSV и с медиана на броя на CD4 > 100 клетки/mm³. Валацикловир 500 mg два пъти дневно е показал по-голяма ефикасност от 1 000 mg веднъж дневно за потискане на симптоматични рецидиви. Валацикловир 1 000 mg два пъти дневно за лечение на рецидиви е бил сравним с ацикловир 200 mg перорално пет пъти дневно в продължение на херпесния епизод. Валацикловир не е изследван при пациенти с тежка имунна недостатъчност.

Документирана е ефикасността на валацикловир за лечение на други HSV кожни инфекции. Доказана е ефикасността на валацикловир за лечение на лабиален херпес; възпаление на лигавиците, вследствие на химиотерапия или лъчетерапия; повторно активиране на HSV вследствие на премахване на горните слоеве на кожата на лицето и за лечение на *herpes gladiatorum*. Историческите данни за ацикловир показват, че валацикловир е ефективен колкото ацикловир за лечение на еритема мултиформе, херпесна екзема и херпес по пръстите на ръцете.

Доказано е, че валацикловир намалява риска от предаване на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни, когато се прилага като супресивна терапия и в комбинация с практикуване на безопасен секс. Проведено е двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 1 484 хетеросексуални имунокомпетентни възрастни двойки, при които един от партньорите е имал HSV-2 инфекция, а другият – не. Резултатите показват значителни намаления на риска от предаване: 75 % (симптоматично HSV-2 заразяване), 50 % (HSV-2 сероконверсия), и 48 % (общо HSV-2 заразяване) за валацикловир в сравнение с плацебо. Сред лицата, участващи в едно подизпитване за отделяне на вирусите, валацикловир значително е намалил отделянето на вирусите със 73 % в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4 за допълнителна информация относно намаляване на риска от предаване).

Инфекция, причинена от Cytomegalovirus (вж. точка 4.4)

Профилактиката на CMV с валацикловир при лица, претърпели трансплантация на солидни органи (бъбрек, сърце), намалява появата на остро отхвърляне на органа, опортюнистични инфекции и други херпесни инфекции (HSV, VZV). Няма пряко сравнително изпитване спрямо валганцикловир за определяне на оптималното терапевтично овладяване на пациенти след трансплантация на солидни органи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Валацикловир е предлекарство на ацикловир. Бионаличността на ацикловир, получен от валацикловир, е около 3,3 до 5,5 пъти по-висока от тази, която е наблюдавана за ацикловир, приет перорално. След перорално приложение валацикловир се резорбира добре и бързо и почти напълно се превръща в ацикловир и валин. Вероятно конверсията се медира от един ензим, изолиран от човешки черен дроб, наричан валацикловир хидролаза. Бионаличността на ацикловир след прием на 1 000 mg валацикловир е 54 % и не се редуцира от храна.

Фармакокинетиката на валацикловир не е пропорционална на дозата. Скоростта и степента на резорбция намаляват с увеличаване на дозата, което води до по-малко от пропорционалното повишаване на C_{max} в границите на терапевтичните дози и до намалена бионаличност при дози над 500 mg. Изчислените фармакокинетични (PK) параметри на ацикловир след прием на еднократни дози от 250 до 2 000 mg валацикловир при здрави лица с нормална бъбречна функция са представени по-долу.

PK параметър на ацикловир		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1 000 mg (N=15)	2 000 mg (N=8)
C_{max}	микрограма/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	часове (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.микрограма/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = максимална концентрация; T_{max} = време до максималната концентрация; AUC = площ под кривата концентрация-време. Стойностите на C_{max} и AUC показват средна стойност ± стандартно отклонение. Стойностите на T_{max} показват медианни стойности и обхват.

Максималните плазмени концентрации на непроменен валацикловир са само около 4 % от максималните нива на ацикловир, достигат се след медианно време от 30 до 100 минути след приема на дозата и са на границата на измеримите концентрации или под нея 3 часа след приема. Фармакокинетичните профили на валацикловир и ацикловир са сходни след прием на еднократни или многократни дози. Фармакокинетиката на валацикловир и ацикловир след перорално приложение на валацикловир не се повлиява съществено от херпес зостер, херпес симплекс и HIV инфекции в сравнение със здрави възрастни. При пациенти с трансплантирани органи, приемащи валацикловир 2 000 mg 4 пъти дневно, максималните концентрации на ацикловир са сходни или по-високи от тези при здрави доброволци, приемащи същата доза. Изчислените дневни стойности на AUC са значително по-високи.

Разпределение

Свързването на валацикловир с плазмените протеини е много ниско (15 %). Преминаването на CSF, определено чрез съотношението CSF/плазмена AUC, не зависи от бъбречната функция и е било около 25 % за ацикловир и метаболита 8-ОН-ACV, и около 2,5 % за метаболита CMMG.

Биотрансформация

След перорално приложение, валацикловир се превръща в ацикловир и L-валин чрез интестинален и/или чернодробен метаболизъм при първото преминаване. Ацикловир се превръща в малка степен до метаболитите 9(карбоксиметокси)метилгуанин (CMMG) чрез алкохол- и алдехиддехидрогеназа и до 8-хидрокси-ацикловир (8-ОН-ACV) чрез алдехидоксидаза. Приблизително 88 % от общата комбинирана плазмена експозиция се дължи на ацикловир, 11 % на CMMG и 1 % на 8-ОН-ACV. Нито валацикловир, нито ацикловир се метаболизират чрез цитохром P450 ензими.

Елиминиране

Валацикловир се елиминира в урината главно като ацикловир (над 80 % от установената доза) и метаболита на ацикловир CMMG (около 14 % от установената доза). Метаболитът 8-ОН-ACV се открива само в малки количества в урината (< 2 % от установената доза). По-малко от 1 % от приетата доза валацикловир се открива в урината като непроменено лекарство. При пациенти с нормална бъбречна функция плазменият елиминационен полуживот на ацикловир след еднократен или многократен прием на валацикловир е приблизително 3 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Елиминирането на ацикловир е свързано с бъбречната функция и експозицията на ацикловир ще се повиши с нарастване на бъбречното увреждане. При пациенти в крайна фаза на бъбречно увреждане средният елиминационен полуживот на ацикловир след прием на валацикловир е приблизително 14 часа, в сравнение с около 3 часа при нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Експозицията на ацикловир и неговите метаболити CMMG и 8-ОН-ACV в плазмата и гръбначномозъчната течност (CSF) е била определена в стационарно състояние след приложение на многократни дози валацикловир при 6 лица с нормална бъбречна функция (среден креатининов клирънс 111 ml/min, в граници 91-144 ml/min), приемащи 2 000 mg на всеки 6 часа и при 3 лица с тежко бъбречно увреждане (средно CLcr 26 ml/min, в граници 17-31 ml/min), приемащи 1 500 mg на всеки 12 часа. В плазмата, както и в CSF, концентрациите на ацикловир, CMMG и 8-ОН-ACV са били съответно средно 2, 4 и 5-6 пъти по-високи при тежко бъбречно увреждане в сравнение с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни показват, че при чернодробно увреждане се намалява скоростта на превръщане на валацикловир в ацикловир, но не и степента на превръщане. Полуживотът на ацикловир не се повлиява.

Бременност

Изследване на фармакокинетиката на валацикловир и ацикловир по време на късна бременност показва, че бременността не влияе върху фармакокинетиката на валацикловир.

Преминаване в кърмата

След перорално приложение на 500 mg валацикловир, максималните концентрации на ацикловир (Stax) в кърмата са варирали от 0,5 до 2,3 пъти съответните серумни концентрации на ацикловир при майката. Медианата на концентрацията на ацикловир в кърмата е била 2,24 микрограма/ml (9,95 микромола/L). Дозировка на валацикловир при майката от 500 mg два пъти дневно ще доведе до експозиция при кърмачето на дневна перорална доза ацикловир около 0,61 mg/kg/ден. Елиминационният полуживот на ацикловир в кърмата е бил сходен с този за серума. Непроменен валацикловир не е открит в майчиния серум и кърма, както и в урината на кърмачето.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

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 и токсичност за майката при дози, приложени подкожно, които водят до плазмени нива на ацикловир от 100 микрограма/ml (> 10 пъти по-високи от 2 000 mg еднократна доза валацикловир при хора с нормална бъбречна функция).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Повидон
Магнезиев стеарат
Колоиден силициев диоксид

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол
Полисорбат 80 (само в таблетките от 500 mg и 1 000 mg)
Синьо печатно мастило FT203, съдържащо брилянтно синьо (E133) (само в таблетките от 250 mg и 1 000 mg)
Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Таблетки 250 mg, таблетки 1 000 mg
Две години

Таблетки 500 mg
Три години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки от поливинилхлорид / алуминиево фолио.

Таблетки 250 mg
Опаковки от 60 таблетки

Таблетки 500 mg
Опаковки от 10, 30, 42, 90 или 112 таблетки
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Таблетки 1 000 mg
Опаковки от 21 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<{ДД/ММ/ГГГГ}> <{ДД месец ГГГГ}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид, еквивалентен на 250 mg валацикловир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид, еквивалентен на 500 mg валацикловир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки
10 таблетки
30 таблетки
42 таблетки
90 таблетки
112 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 1 000 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа валацикловир хидрохлорид, еквивалентен на 1 000 mg валацикловир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки
21 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 1 000 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
Valtrex и свързани с него имена (вж. Приложение I) 1 000 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валацикловир (Valaciclovir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Valtrex и за какво се използва
2. Преди да приемете Valtrex
3. Как да приемате Valtrex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Valtrex
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Valtrex и за какво се използва

Valtrex принадлежи към група лекарства, наречени противовирусни. То действа, като убива или спира растежа на вируси, наречени херпес симплекс (HSV), варицела зостер (VZV) и цитомегаловирус (CMV).

Valtrex може да се използва за:

- лечение на херпес зостер (при възрастни)
- лечение на HSV инфекции на кожата и генитален херпес (при възрастни и юноши над 12 години). Също се използва за предотвратяване на повторна поява на тези инфекции.
- лечение на херпес на устата (при възрастни и юноши над 12 години)
- предотвратяване на заразяване с CMV след трансплантация на органи (при възрастни и юноши над 12 години)
- лечение и предотвратяване на HSV инфекции на очите

2. Преди да приемете Valtrex

Не приемайте Valtrex

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към валацикловир или ацикловир или към някоя от останалите съставки (изброени в точка 6).
- Не приемайте Valtrex, ако това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Valtrex.

Обърнете специално внимание при употребата на Valtrex

Преди да приемете Valtrex, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако:

- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб

- сте на възраст над 65 години
- имате слаба имунна система

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Valtrex.

Предотвратяване на предаването на генитален херпес на други хора

Ако приемате Valtrex за лечение или превенция на генитален херпес или сте имали генитален херпес в миналото, Вие трябва да продължавате да практикувате безопасен секс, включително използване на презервативи. Това е важно за предотвратяване на предаването на инфекцията на други хора. Не трябва да правите секс, ако имате язви или мехурчета.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това се отнася и за лекарства, отпускани без рецепта, включително билкови продукти.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които повлияват бъбреците. Такива са: аминогликозиди, органични съединения на платината, йодирана контрастна среда, метотрексат, пентамидин, фоскарнет, циклоспорин, такролимус, циметидин и пробенецид.

Винаги уведомявайте Вашия лекар или фармацевт за други лекарства, ако приемате Valtrex за лечение на херпес зостер или след трансплантация на орган.

Бременност и кърмене

Обикновено не се препоръчва употребата на Valtrex при бременност. Ако сте бременна, има вероятност да сте бременна или планирате да забременеете, не приемайте Valtrex, преди да се консултирате с Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо рисковете за Вашето бебе при прием на Valtrex докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Valtrex може да причини нежелани реакции, които да повлияят способността Ви за шофиране.

→ Не шофирайте и не работете с машини освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

3. Как да приемате Valtrex

Винаги приемайте Valtrex точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозата, която трябва да приемате, зависи от това за какво Ви е предписан Valtrex. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Лечение на херпес зостер

- Обичайната доза е 1 000 mg (една таблетка от 1 000 mg или две таблетки от 500 mg) три пъти дневно.
- Трябва да приемате Valtrex в продължение на седем дни.

Лечение на херпес на устата

- Обичайната доза е 2 000 mg (две таблетки от 1 000 mg или четири таблетки от 500 mg) два пъти дневно.
- Втората доза трябва да се приеме 12 часа (не по-рано от 6 часа) след първата доза
- Трябва да приемате Valtrex в продължение само на един ден (две дози).

Лечение на HSV инфекции на кожата и генитален херпес

- Обичайната доза е 500 mg (една таблетка от 500 mg или две таблетки от 250 mg) два пъти дневно.
- При първоначална инфекция трябва да приемате Valtrex в продължение на пет дни или най-много до десет дни, ако Вашият лекар Ви каже. При повторна инфекция продължителността на лечението обикновено е 3-5 дни.

Предотвратяване на повторна поява на HSV инфекции, след като вече сте имали такава инфекция

- Обичайната доза е една таблетка от 500 mg веднъж дневно.
- Някои хора с чести рецидиви може да имат полза от прием на една таблетка от 250 mg два пъти дневно.
- Трябва да приемате Valtrex, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Предпазване от инфектиране с CMV (Цитомегаловирус)

- Обичайната доза е 2 000 mg (две таблетки от 1 000 mg или четири таблетки от 500 mg) четири пъти дневно.
- Трябва да приемате дозите на интервал от около 6 часа.
- Обичайно ще започнете приема на Valtrex възможно най-скоро след операцията.
- Трябва да приемате Valtrex в продължение на около 90 дни след операцията, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Вашият лекар може да коригира дозата на Valtrex, ако:

- сте на възраст над 65 години
 - имате слаба имунна система
 - имате проблеми с бъбреците.
- ➔ Уведомете Вашият лекар, преди да приемете Valtrex, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас.

Прием на лекарството

- Приемайте лекарството през устата.
- Гълтайте таблетките цели с чаша вода.
- Приемайте Valtrex по едно и също време всеки ден.
- Приемайте Valtrex според указанията на Вашият лекар или фармацевт.

Пациенти над 65-годишна възраст или с бъбречни проблеми

Много е важно, докато приемате Valtrex, редовно да пиете вода през деня. Това ще помогне за намаляване на нежеланите реакции, които могат да засегнат бъбреците или нервната система. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за такива признаци. Нежеланите реакции от страна на нервната система може да включват чувство на обърканост или раздразнение, или чувство на необичайна сънливост.

Ако сте приели повече от необходимата доза Valtrex

Обикновено Valtrex не причинява вреди, освен ако сте приели твърде много само за няколко дни. Ако приемете твърде много таблетки, може да Ви прилошее, да повръщате или да се чувствате объркан, раздразнен, или необичайно сънлив. Уведомете Вашият лекар или фармацевт, ако сте приели повече от необходимата доза Valtrex. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Valtrex

- Ако сте пропуснали да приемете Valtrex, приемете дозата си веднага след като си спомните. Ако обаче почти е време за следващата Ви доза, не приемайте пропуснатата доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Valtrex може да предизвика нежелани реакции при някои хора. Това лекарство може да причини следните нежелани реакции:

Състояния, за които трябва да следите

- тежки алергични реакции (*анафилаксия*). Те са редки при хората, приемащи Valtrex. Бързо развитие на симптомите, включващо:
 - зачервяване, сърбящ кожен обрив
 - подуване на устните, лицето, врата и гърлото, причиняващо затруднение в дишането (*ангиоедем*)
 - понижаване на кръвното налягане, водещо до колапс.
- ➔ Ако имате алергична реакция, спрете приема на Valtrex и незабавно се свържете с лекар.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 пациенти):

- главоболие

Чести (засягат до 1 на 10 пациенти):

- гадене
- замаяност
- повръщане
- диария
- кожна реакция след излагане на слънчева светлина (*фоточувствителност*)
- обрив

Нечести (засягат до 1 на 100 пациенти):

- чувство на обърканост
- чуване или виждане на нереални неща (*халюцинации*)
- сънливост
- тремор
- чувство на раздразнение

Тези нежелани реакции от страна на нервната система обикновено се проявяват при хора с бъбречни проблеми, пациенти в старческа възраст или при пациенти с трансплантиран орган, приемащи високи дози Valtrex от 8 грама или повече на ден. Те обикновено се подобряват след спиране на приема на Valtrex или при намаляване на дозата.

Други нечести нежелани реакции:

- задух (*диспнея*)
- стомашен дискомфорт
- обрив, понякога сърбящ като при копривна треска (*уртикария*)
- болка в долната част на гърба (бъбречна болка)

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (*левкопения*)
- намаляване на броя на *кървните тромбоцити*, които са клетки, които помагат на кръвта да се съсире (*тромбоцитопения*)
- повишаване на концентрациите на вещества, произвеждани от черния дроб

Редки (засягат до 1 на 1 000 пациенти):

- нестабилност при ходене и липса на координация (*атаксия*)
- бавен, неясен говор (*дизартрия*)
- припадъци (конвулсии)
- променена мозъчна функция (*енцефалопатия*)

- безсъзнание (*кома*)
- объркани или тревожни мисли

Тези нежелани реакции от страна на нервната система обикновено се проявяват при хора с бъбречни проблеми, пациенти в старческа възраст или при пациенти с трансплантиран орган, приемащи високи дози Valtrex от 8 грама или повече на ден. Те обикновено се подобряват след спиране на приема на Valtrex или при намаляване на дозата.

Други редки нежелани реакции:

- бъбречни проблеми, при които се отделя малко или никаква урина

5. Как да съхранявате Valtrex

- Съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Valtrex след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30°C.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Valtrex

- Активното вещество е валацикловир. Всяка таблетка съдържа 250 mg, 500 mg или 1 000 mg валацикловир (под формата на валацикловир хидрохлорид).

Другите съставки са:

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Повидон
Магнезиев стеарат
Колоиден силициев диоксид

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол
Полисорбат 80 (само в таблетките от 500 mg и 1 000 mg)
Синьо печатно мастило FT203, съдържащо брилянтно синьо (E133) (само в таблетките от 250 mg и 1 000 mg)
Карнаубски восък

Как изглеждат Valtrex таблетки и какво съдържа опаковката

Valtrex таблетки се съдържат в блистерни опаковки от поливинилхлорид / алуминиево фолио.

Valtrex таблетки от 250 mg се предлагат в картонени опаковки, съдържащи 60 филмирани таблетки. Те са бели и маркирани с "GX CE7" от едната страна.

Valtrex таблетки от 500 mg се предлагат в картонени опаковки, съдържащи 10, 30, 42, 90 или 112 филмирани таблетки. Те са бели и маркирани с “GX CF1” от едната страна.

Valtrex таблетки от 1 000 mg се предлагат в картонени опаковки, съдържащи 21 филмирани таблетки. Те са бели и маркирани с “GX CF2” от едната страна.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕЕО под следните имена:

Австрия, България, Кипър, Чехия, Естония, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Латвия, Литва, Малта, Норвегия, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Великобритания: Valtrex

Франция, Белгия, Дания, Италия, Люксембург, Холандия: Zelitrex

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]