

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9700507
Разрешение №	BG/MMP-61666
16-02-2023	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка с бяло до почти бяло ядро, гравирани с "GX CF1" 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
- за лечение и потискане на рецидивиращи очни инфекции, причинени от HSV при имунокомпетентни възрастни и юноши и при имунокомпрометирани възрастни (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 4.4).



### 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 корусти).

### 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 ( $\geq 12$  години)

*Имунокомпетентни възрастни и юноши ( $\geq 12$  години)*

Дозата е 500 mg Valtrex, приеман веднъж дневно. Някои пациенти с много чести рецидиви ( $\geq 10$ /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 ( $\geq 12$  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

*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.

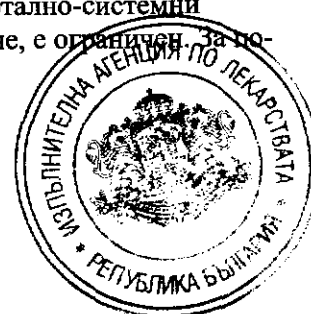


Таблица 1: КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ

Терапевтично показание	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза валацикловир <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup> 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

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

<sup>b</sup> За потискане на HSV при имунокомпетентни лица с анамнеза за ≥ 10 рецидиви/година, по-добри резултати може да се постигнат с 250 mg два пъти дневно.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Valtrex при деца на възраст под 12 години не са установени.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към валацикловир, ацикловир или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

DRESS, който може да бъде животозастрашаващ или с летален изход, е съобщаван във връзка с с лечение с валацикловир. При предписване, пациентите трябва да бъдат уведомявани за признаците и симптомите и внимателно наблюдавани за кожни реакции. Ако признаците и симптомите подсказват за поява на DRESS, лечението с валацикловир трябва да бъде прекратено незабавно и да се обмисли подходящо алтернативно лечение. Ако пациентите развият DRESS при употребата на валацикловир, лечението с валацикловир не трябва да се прилага отново при никакви обстоятелства при тези пациенти.

##### 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 аминогликозиди, 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, имunosупресор, 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 случаи на бременност (в които са документирани последствията за бременността при жени, приемали валацикловир или ацикловир (активният метаболит на валацикловир) в перорална форма).



интравенозна форма; 111 и 1 246 случая (съответно 29 и 756 при експозиция по време на първия триместър от бременността), и пост-маркетинговият 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, неврологични нарушения и DRESS (вж. точка 4.4) са разгледани по-подробно в други точки на тази КХП.

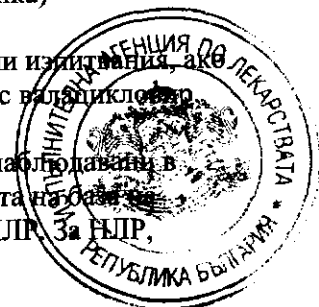
Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и по честота.

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	$< 1/10\ 000$
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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 базата на извадка („правило на триъгълника“), 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, делириум.

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: Кореман 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

С неизвестна

честота: Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (вж. точка 4.4)



### *Нарушения на бъбреците и тикочните пътища*

Нечести:	Бъбречна болка, хематурия (често свързана с други бъбречни реакции).
Редки:	Бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност (особено при пациенти в старческа възраст или при пациенти с бъбречно увреждане, приемащи по-високи от препоръчаните дози).
С неизвестна честота:	Тубулоинтерстициален нефрит

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 (понякога 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **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**



Антивирусни средства за системно приложение.

#### 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).

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *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, аутоимунни 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/mm<sup>3</sup>. 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).

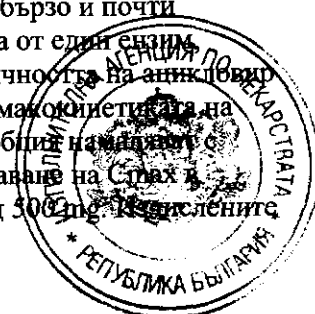
#### *Инфекция, причинена от Cytomegalovirus (вж. точка 4.4)*

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 специфичен 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 концентрациите в границите на терапевтичните дози и до намалена бионаличност при дози над 300 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 <sub>max</sub>	микрограма/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T <sub>max</sub>	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	микрограма.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C<sub>max</sub> = максимална концентрация; T<sub>max</sub> = време до максималната концентрация; AUC = площ под кривата концентрация-време. Стойностите на C<sub>max</sub> и AUC показват средна стойност ± стандартно отклонение. Стойностите на T<sub>max</sub> 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-OH-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 алдехиддеhidрогеназа и до 8-хидрокси-ацикловир (8-OH-ACV) чрез алдехидоксидаза. Приблизително 88 % от общата комбинирана плазмена експозиция се дължи на ацикловир, 11 % на CMMG и 1 % на 8-OH-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-OH-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 плазменният 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



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-OH-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-OH-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, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен 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



Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 400

Полисорбат 80

Карнаубски восък

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистерни опаковки от поливинилхлорид / алуминиево фолио.

Опаковки от 10, 30, 42 или 112 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 9700507

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

Дата на първо разрешаване: 17 октомври 1997 г.

Дата на последно подновяване: 15 декември 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
12/2022

