

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valtrex 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur valaciklovīra hidrochlorīdu, kas atbilst 500 mg valaciklovīra (*valaciclovirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

500 mg tablete

Balta, abpusēji izliekta, iegarena tablete ar baltu vai gandrīz baltu kodolu, kam vienā pusē ir iespiests "GX CF1".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Varicella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster

Valtrex indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) un acu *zoster* infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nepavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Valtrex indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nedaudz vai vidēji stipri pavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas

Valtrex indicēts :

- ādas un gļotādu HSV infekciju ārstēšanai un profilaksei (nomākšanai), tai skaitā:
 - dzimumorgānu *herpes* pirmās epizodes ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
 - dzimumorgānu *herpes* recidīvu ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
 - recidivējošas dzimumorgānu *herpes* infekcijas profilaksei (nomākšanai) pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
- acu recidivējošu HSV infekciju ārstēšanai un profilaksei (nomākšanai) pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem ar HSV infekciju un pavājinātu imunitāti, ko izraisījis cits cēlonis, nevis HIV infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas

Valtrex indicēts CMV infekcijas un slimības profilaksei pēc norobežotu orgānu transplantācijas pieaugušajiem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veidsVaricella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster (jostas roze) un acu zoster infekcija

Pacientam jāiesaka sākt ārstēšanu iespējami drīz pēc jostas rozes diagnosticēšanas. Nav datu par ārstēšanu, kas sāktu vairāk nekā 72 stundas pēc jostas rozes izsitumu parādīšanās.

Pieaugušie ar nepavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar nepavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā septiņas dienas (kopējā dienas deva ir 3000 mg). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar pavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā vismaz septiņas dienas (kopējā dienas deva ir 3000 mg) un vēl 2 dienas pēc bojājumu pārklāšanās ar kreveli. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pacientiem ar pavājinātu imunitāti pretvīrusu terapija piemērota vienas nedēļas laikā pēc pūslīšu izveidošanās vai jebkurā laikā pirms pilnīgas bojājumu pārklāšanās ar kreveli.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekciju ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem (≥12 gadi)*Pieaugušie un pusaudži (≥12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti*

Deva ir 500 mg Valtrex divas reizes dienā (kopējā dienas deva ir 1000 mg). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Recidīvu ārstēšana jāveic no trim līdz piecām dienām. Pirmreizējos gadījumos, kas var būt smagāki, ārstēšana var būt jāpaildina līdz desmit dienām. Zāles jāsāk lietot pēc iespējas agrāk. *Herpes simplex* recidīvu gadījumā ārstēšanu ideāli būtu sākt prodromālajā periodā vai uzreiz pēc pirmo pazīmju vai simptomu parādīšanās. Valtrex var novērst ādas bojājumu veidošanos, ja to lieto līdz ar pirmo HSV recidīva pazīmju vai simptomu parādīšanos.

Herpes labialis

Herpes labialis (aukstumpumpu) gadījumā valaciclovīrs pa 2000 mg divas reizes dienā vienu dienu ir efektīva ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem. Otrā deva jālieto aptuveni 12 h (ne ātrāk kā 6 h) pēc pirmās devas. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Izmantojot šo lietošanas shēmu, ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt vienu dienu, jo pierādīts, ka tas nesniedz papildu klīnisku guvumu. Ārstēšana jāsāk, parādoties pirmajiem aukstumpumpu simptomiem (piemēram, durstīšanas, niezes vai dedzināšanas sajūtai).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva HSV ārstēšanai pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti pēc klīniskā stāvokļa smaguma pakāpes un pacienta imunoloģiskā stāvokļa novērtēšanas ir 1000 mg divas reizes dienā vismaz 5 dienas. Sākotnējam epizodēm, kas var būt smagākas, terapijas ilgumu var būt nepieciešams pagarināt līdz desmit dienām. Zāles jāsāk lietot pēc iespējas agrāk. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Maksimālā klīniskā ieguvuma sasniegšanai ārstēšana jāsāk 48 stundu laikā. Vēlams rūpīgi kontrolēt bojājumu attīstību.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas recidīva novēršana (nomāksana) pieaugušajiem un pusaudžiem (≥ 12 gadi)*Pieaugušie un pusaudži (≥ 12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti*

Deva ir 500 mg Valtrex vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem ar ļoti biežiem recidīviem (≥ 10 reižu gadā, ja netiek veikta ārstēšana) papildu ieguvumu var sniegt 500 mg dienas deva, lietojot to dalītas devas veidā (pa 250 mg divreiz dienā). Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapija jāpārvērtē pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg Valtrex divas reizes dienā. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapijas pārvērtēšana jāveic pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Citomegalovīrusa infekcijas (CMV) un slimības profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem (≥ 12 gadi)

Valtrex deva ir 2000 mg četras reizes dienā, sākot pēc iespējas agrāk pēc transplantācijas. Šī deva samazināma atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Ārstēšanas ilgums parasti ir 90 dienu, taču pacientiem ar lielu risku tas var būt jāpalielina.

Īpašas pacientu grupas*Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem jāņem vērā iespējamie nieru darbības traucējumi, un deva atbilstoši jāpielāgo (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Jānodrošina adekvāta hidratācija.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Valtrex pacientiem ar traucētu nieru darbību. Jānodrošina adekvāta hidratācija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Valtrex deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā tālāk.

Pacientiem, kuriem veic periodisku hemodialīzi, Valtrex deva jālieto pēc hemodialīzes seansa. Bieži jākontrolē kreatinīna klīrenss, īpaši periodos, kad nieru darbība strauji mainās, piemēram, uzreiz pēc nieru transplantācijas vai orgāna pieņemšanas. Valtrex deva atbilstoši jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi pieaugušiem pacientiem ar valciklovīra 1000 mg devu pierādīja, ka pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu cirozi (saglabāta aknu sintezējošā funkcija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par farmakokinētiku pieaugušiem pacientiem ar progresējušu cirozi (aknu sintezējošās funkcijas traucējumi un eksistē portosistēmiskais šunts) neliecina par devu pielāgošanas nepieciešamību, tomēr klīniskā pieredze ir ierobežota. Informāciju par lielākām devām (4000 mg vai vairāk dienā) skatīt 4.4. apakšpunktā.

1. tabula. DEVAS PIELĀGOŠANA NIERU DARBĪBAS TRAUCĒJUMU GADĪJUMĀ

Terapeitiskā indikācija	Kreatinīna klīrens (ml/min)	Valaciklovīra deva ^a
<i>Varicella zoster</i> vīrusa (VZV) infekcijas		
<i>Herpes zoster</i> (jostas rozes) ārstēšana pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti	≥ 50 30 - 49 10 - 29 < 10	1000 mg trīsreiz dienā 1000 mg divreiz dienā 1000 mg vienreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
<i>Herpes simplex</i> vīrusa (HSV) infekcijas		
<i>HSV infekciju ārstēšana</i>		
- pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg divreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
- pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	1000 mg divreiz dienā 1000 mg vienreiz dienā
<i>Herpes labialis</i> (aukstumpumpu) ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti (alternatīvā 1 dienas lietošanas shēma)	≥ 50 30 - 49 10 - 29 < 10	2000 mg divreiz vienā dienā 1000 mg divreiz vienā dienā 500 mg divreiz vienā dienā 500 mg viena deva
<i>HSV infekcijas profilakse (nomākšana)</i>		
- pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg vienreiz dienā ^b 250 mg vienreiz dienā
- pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥ 30 < 30	500 mg divreiz dienā 500 mg vienreiz dienā
Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas		
<i>CMV profilakse norobežotu orgānu transplantātu recipientiem (pieaugušajiem un pusaudžiem)</i>	≥ 75 50 - < 75 25 - < 50 10 - < 25 < 10 vai dialīze	2000 mg četras reizes dienā 1500 mg četras reizes dienā 1500 mg trīsreiz dienā 1500 mg divreiz dienā 1500 mg vienreiz dienā

^a Pacienti, kuriem periodiski veic hemodialīzi: dialīzes dienās deva jāievada pēc dialīzes seansa.

^b HSV profilaksei (nomākšanai) cilvēkiem ar nepavājinātu imunitāti, kuriem bijuši ≥ 10 recidīvi gadā, labākus rezultātus var sasniegt ar 250 mg divreiz dienā.

Pediatriskā populācija

Valtrex drošums un efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, nav pierādīta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret valaciklovīru, aciklovīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Medikamentoza reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*)

Saistībā ar valaciklovīra terapiju ir ziņots par *DRESS*, kas var būt dzīvībai bīstama reakcija vai reakcija ar letālu iznākumu. Parakstot šīs zāles, pacienti jāinformē par attiecīgajām pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas ādas reakcijas. Ja parādās iespējamās *DRESS* pazīmes un simptomi, valaciklovīra lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija (pēc vajadzības). Ja pacientam valaciklovīra lietošanas laikā ir radusies *DRESS*, valaciklovīra lietošanu šim pacientam vispār nedrīkst atsākt.

Hidrātācijas statuss

Jāraugās, lai nodrošinātu pietiekamu šķidruma uzņemšanu pacientiem, kuriem ir dehidratācijas risks, īpaši gados vecākiem pacientiem.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem

Aciklovīrs tiek izvadīts no organisma ar nieru klīrensa palīdzību, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem valaciklovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vecāka gadagājuma pacientiem, visticamāk, ir pavājināta nieru darbība, tādēļ šai pacientu grupai jāapsver nepieciešamība samazināt devu. Gan vecāka gadagājuma pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir paaugstināts neiroloģisko blakusparādību risks, un tie rūpīgi jānovēro attiecībā uz šo blakusparādību pazīmēm. Ziņotajos gadījumos šīs blakusparādības pārsvarā pārgāja pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielāku valaciklovīra devu lietošana aknu darbības traucējumu un aknu transplantācijas gadījumā

Nav pieejami dati par lielāku valaciklovīra devu (4000 mg vai vairāk dienā) lietošanu pacientiem ar aknu slimībām. Specifiski valaciklovīra pētījumi aknu transplantācijas gadījumā nav veikti, tāpēc jāievēro piesardzība, šiem pacientiem lietojot dienas devas, kas lielākas par 4000 mg.

Lietošana jostas rozes ārstēšanai

Stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija, īpaši pacientiem ar pavājinātu imunitāti. Ja atbildes reakcija uz perorālo terapiju tiek atzīta par nepietiekamu, jāapsver intravenozas pretvīrusu terapijas nepieciešamība.

Pacienti ar komplikētu jostas rozi, piemēram, ar viscerālām izpausmēm, diseminētu jostas rozi, motorisku neiropātiju, encefalītu un cerebrovaskulārām komplikācijām, jāārstē ar intravenozi ievadītiem pretvīrusu līdzekļiem.

Bez tam pacienti ar pavājinātu imunitāti un acu *zoster* infekciju vai pacienti ar ļoti lielu slimības diseminācijas un viscerālo orgānu iesaistes risku jāārstē ar intravenoziem pretvīrusu līdzekļiem.

Dzimumorgānu herpes infekcijas pārņemšana

Laikā, kad novērojami simptomi, pacientiem jāiesaka izvairīties no dzimumattiecībām, pat ja ārstēšana ar pretvīrusu līdzekli ir sākta. Supresīvas terapijas ar pretvīrusu zālēm laikā vīrusu izplatīšanās biežums ir nozīmīgi samazināts. Tomēr pārņemšanas risks joprojām pastāv. Tādēļ papildus terapijai ar valaciklovīru pacientiem ieteicams veikt drošības pasākumus dzimumakta laikā.

Lietošana acu HSV infekcijas gadījumā

Šiem pacientiem stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija. Jāapsver intravenozas pretvīrusu terapijas nepieciešamība, ja atbildes reakcija uz perorālu terapiju visticamāk būs nepietiekama.

Lietošana CMV infekciju gadījumā

Dati par valaciklovīra efektivitāti transplantētu orgānu saņēmējiem (~200) ar lielu CMV slimības risku (piemēram, donors CMV-pozitīvs/recipients CMV negatīvs vai tiek lietota antitimocīta globulīnu indukcijas terapija) liecina, ka valaciklovīru šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja bažu par lietošanas drošumu dēļ nevar lietot valganciklovīru vai ganciklovīru.

Lielas valaciklovīra devas, kas nepieciešamas CMV profilaksei, var biežāk izraisīt blakusparādības, tai skaitā CNS traucējumus, nekā novērots mazāku devu lietošanas gadījumā citām indikācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Stingri jākontrolē, vai pacientiem nemainās nieru darbība, un deva attiecīgi jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Valaciklovīra kombinēšana ar nefrotoksiskām zālēm jāveic piesardzīgi, īpaši pacientiem ar traucētu nieru darbību, un regulāri jākontrolē nieru darbība. Tas attiecas uz vienlaicīgu aminoglikozīdu, organisko platīna savienojumu, jodu saturošu kontrastvielu, metotreksātu, pentamidīnu, foskarnetu, ciklosporīnu un takrolīma lietošanu.

Aciklovīrs galvenokārt izdalās ar urīnu nepārmainītu zāļu veidā aktīvas nieru kanāliņu sekrēcijas ceļā. Pēc 1000 mg valaciklovīra lietošanas cimetidīns un probenecīds, inhibējot aciklovīra aktīvo izdalīšanos caur nierēm, samazināja aciklovīra nieru klīrensu un palielināja AUC par attiecīgi aptuveni 25% un 45%. Cimetidīns un probenecīds, lietoti kopā ar valaciklovīru, palielināja aciklovīra AUC par aptuveni 65%. Citas vienlaikus lietotas zāles (piemēram, tenofovīrs), kas konkurē aktīvajā tubulārajā sekrēcijā vai inhibē to, var ar šī mehānisma starpniecību palielināt aciklovīra koncentrāciju. Arī valaciklovīra lietošana var palielināt vienlaikus lietotu vielu koncentrāciju plazmā.

Attiecībā uz pacientiem, kuri ar valaciklovīru saņem lielākas aciklovīra devas (piemēram, lietojot devas, kas paredzētas jostas rozes ārstēšanai vai CMV profilaksei), jāievēro piesardzība, ja vienlaikus tiek lietotas zāles, kas inhibē aktīvo sekrēciju nieru kanāliņos.

Aciklovīra un mikofenolāta mofetila (pēc transplantācijas lietojama imūnsupresīva līdzekļa) neaktīvā metabolīta plazmas AUC palielinājās pēc šo zāļu vienlaikus lietošanas. Nav novērotas maksimālās koncentrācijas vai AUC pārmaiņas, veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi lietojot valaciklovīru un mikofenolāta mofetilu. Ir maz klīniskas pieredzes par šīs kombinācijas lietošanu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Ierobežots datu apjoms par valaciklovīra lietošanu un vidēji liels no grūtniecības reģistriem iegūtu datu apjoms par aciklovīra lietošanu grūtniecības laikā (reģistros dokumentēti grūtniecības iznākumi sievietēm, kuras lietojušas valaciklovīru vai aciklovīru (valaciklovīra aktīvo metabolītu) perorāli vai intravenozi; 111 un 1246 iznākumi (attiecīgi 29 un 756 gadījumos zāļu ietekme bijusi pirmajā grūtniecības trimestrī), kā arī pēcreģistrācijas pieredze neliecina par koplības izraisītu toksicitāti vai toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta valaciklovīra reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Valaciklovīru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums no terapijas pārsniedz iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Aciklovīrs, valaciklovīra galvenais metabolīts, izdalās mātes pienā. Tomēr terapeitiskās devās lietota valaciklovīra ietekme uz zīdītu jaundzimušo/zīdaini nav paredzama, jo bērns uzņems mazāk nekā 2% intravenoza aciklovīra terapeitiskās devas jaundzimušo *herpes*infekcijas ārstēšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Valaciklovīrs zīdīšanas periodā jālieto piesardzīgi un tikai klīnisku indikāciju gadījumā.

Fertilitāte

Valaciklovīrs neietekmēja auglību žurkām, kurām zāles ievadīja perorāli. Ievadot lielas parenterālas aciklovīra devas, žurkām un suņiem novēroja sēklinieku atrofiju un spermatogēnēzes iztrūkumu. Ar valaciklovīru nav veikti auglības pētījumi cilvēkam, bet 20 pacientiem pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar 400 – 1000 mg aciklovīra dienas devām netika ziņots par spermatozoīdu skaita, kustīguma vai morfoloģijas pārmaiņām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas, jāpatur prātā pacienta klīniskais stāvoklis un Valtrex blakusparādību raksturojums. Aktīvās vielas farmakoloģija neļauj prognozēt iespējamu kaitīgu ietekmi uz šādām aktivitātēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Biežākās blakusparādības (BP), par ko ziņots vismaz vienas indikācijas gadījumā ar Valtrex ārstētajiem pacientiem klīniskajos pētījumos, bija galvassāpes un slikta dūša. Nopietnākas BP, piemēram, trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms, akūta nieru mazspēja, neiroloģiski traucējumi un *DRESS* (skatīt 4.4. apakšpunktu), sīkāk aprakstīti citos zāļu apraksta apakšpunktos.

Blakusparādības tālāk uzskaitītas pa orgānu sistēmām un pēc biežuma.

Blakusparādību klasifikācijā ir izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums:

ļoti bieži	≥ 1/10,
bieži	≥ 1/100 līdz < 1/10,
retāk	≥ 1/1000 līdz < 1/100,
reti	≥ 1/10 000 līdz < 1/1000,
ļoti reti	< 1/10 000,
nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Klīnisko pētījumu dati izmantoti BP biežuma noteikšanai, ja pētījumos bija pierādījumi par to saistību ar valaciklovīru.

Pēcreģistrācijas periodā, bet ne klīniskos pētījumos novērotām BP, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantotas vērtētā raksturlieluma vispiesardzīgākās vērtības („triju likums”). BP, par kurām pēcreģistrācijas laikā noskaidrots, ka tās ir saistītas ar valaciklovīru, un kas novērotas klīniskos pētījumos, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantots pētījumā novērotais biežums. Klīnisko pētījumu drošuma datu bāze balstās uz datiem par 5855 pacientiem, kas lietojuši valaciklovīru klīniskos pētījumos daudzām indikācijām (jostas rozes ārstēšana, dzimumorgānu *herpes* infekciju ārstēšana/supresija un aukstumpumpu ārstēšana).

Klīnisko pētījumu dati*Nervu sistēmas traucējumi*

Ļoti bieži: galvassāpes

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša

Pēcreģistrācijas dati*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Retāk: leikopēnija, trombocitopēnija

Par leikopēniju pārsvarā ziņots pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilakse

Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis

Retāk: apjukums, halucinācijas, apziņas nomākums, trīce, uzbudinājums

Reti: ataksija, runas traucējumi, krampji, encefalopātija, koma, psihotiski simptomi, delīrijs

Neiroloģiskie traucējumi, kas reizēm ir smagi, var būt saistīti ar encefalopātiju un izpausties kā apjukums, uzbudinājums, krampji, halucinācijas vai koma. Šīs parādības parasti ir atgriezeniskas, un parasti novērotas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem pēc orgānu transplantācijas, lietojot lielas Valtrex devas (8000 mg dienā) CMV profilaksei, neiroloģiskas blakusparādības radās biežāk, salīdzinot ar mazāku devu lietošanu citām indikācijām.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Bieži: vemšana, caureja

Retāk: diskomforta sajūta vēderā

Aknu un/ vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: atgriezeniska aknu funkcionālo testu rezultātu (piemēram, bilirubīna, aknu enzīmu) palielināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, ieskaitot fotosensibilitāti, nieze

Retāk: nātrene

Reti: angioneirotiska tūska

Nav medikamentoza reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

zināmi: (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: sāpes nierēs, hematūrija (bieži kopā ar citām ar nierēm saistītām blakusparādībām)

Reti: nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja (īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem lielākas devas par ieteiktajām)

Nav tubulointerstiāls nefrīts

zināmi:

Sāpes nierēs var būt saistītas ar nieru mazspēju.

Ziņots arī par aciklovīra kristālu izgulsnēšanos nieru kanāliņos. Ārstēšanas laikā jānodrošina pietiekama šķidruma uzņemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušiem pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, īpaši ar progresējušu HIV slimību, kuri klīniskos pētījumos ilgstoši lietoja lielas valaciklovīra devas (8000 mg dienā), ziņots par nieru mazspēju, mikroangiopātisku hemolītisku anēmiju un trombocitopēniju (dažkārt kombinācijā). Šīs atrades tika konstatētas arī tiem pacientiem, kuri valaciklovīru nelietoja, bet kuriem bija tādas pašas pamatslimības vai blakusslimības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un izpausmes

Pacientiem, kuri pārdozējuši valaciklovīru, ir ziņots par akūtu nieru mazspēju un neiroloģiskiem simptomiem, ieskaitot apjukumu, halucinācijas, uzbudinājumu, traucētu apziņu un komu. Iespējama arī slikta dūša un vemšana. Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas pārdozēšanas. Liela daļa ziņoto gadījumu radās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem, kas nepietiekamas devas samazināšanas dēļ zāles bija pārdozējuši atkārtoti.

Ārstēšana

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu toksicitātes pazīmes. Aciklovīra izvadīšanu no asinīm izteikti pastiprina hemodialīze, tādēļ to var apsvērt kā izvēles līdzekli simptomātiskas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Pretvīrusu līdzekli sistēmiskai lietošanai.

Farmakoterapeitiskā grupa: nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus, ATĶ kods: J05AB11.

Darbības mehānisms

Valaciklovīrs ir pretvīrusu līdzeklis, aciklovīra L-valīna esteris. Aciklovīrs ir purīna (guanīna) grupas nukleozīdu analogs.

Valaciklovīrs cilvēka organismā strauji un gandrīz pilnīgi pārveidojas par aciklovīru un valīnu, iespējams, ar enzīma valaciklovīra hidrolāzes palīdzību.

Aciklovīrs ir specifisks herpesvīrusu inhibitors, kas *in vitro* darbojas pret 1. un 2. tipa herpes simplex vīrusu (HSV), varicella zoster vīrusu (VZV), citomegalovīrusu (CMV), Epšteina-Barra vīrusu (EBV)

un cilvēka 6. tipa *herpes*vīrusu (CHV-6). Kad aciklovīrs ir fosforilēts par aktīvu trifosfātu, tas inhibē *herpes*vīrusa DNS sintēzi.

Pirmā fosforilēšanās stadija notiek vīrusam specifiska enzīma ietekmē. HSV, VZV un EBV infekcijas gadījumā šis enzīms ir vīrusa timidīnkināze (TK), kas atrodas tikai vīrusa inficētajās šūnās. CMV gadījumā selektivitātes pamatā ir fosforilēšanās, ko vismaz daļēji nosaka fosfotransferāzes gēna UL97 produkts. Tas, ka aciklovīra aktivācijai nepieciešams vīrusam specifisks enzīms, lielā mērā izskaidro tā selektivitāti.

Fosforilācijas procesu (monofosfāta pārveidošanos par trifosfātu) pabeidz šūnas kināzes. Aciklovīra trifosfāts konkurējoši inhibē vīrusa DNS polimerāzi, un šī nukleozīdu analoga iekļaušanās ķēdē noteikti izraisa tās pārtraukšanu, apturot DNS sintēzi un tādējādi bloķējot vīrusu replikāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rezistence pret aciklovīru parasti rodas fenotipam ar timidīnkināzes deficītu, kā rezultātā dabiskais saimnieks vīrusam kļūst nepiemērots. Samazināts jutīgums pret aciklovīru radās nelielu vīrusa timidīnkināzes vai DNS polimerāzes pārmaiņu rezultātā. Šo variantu virulence ir līdzīga tai, kāda ir parastam (savvaļas tipa) vīrusam.

No pacientiem, kuri saņēma aciklovīra terapiju vai profilaksi, iegūto HCV un VZV klīnisko izolātu uzraudzība ļāva atklāt, ka vīrusi ar samazinātu jutību pret aciklovīru ir ļoti reti sastopami imūnkompetentiem pacientiem, un retos gadījumos ir sastopami pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, piemēram, pacientiem pēc orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas, pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju pret ļaundabīgām slimībām un ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Varicella zoster vīrusa infekcija

Valtrex paātrina sāpju izzušanu: tas saīsina ar jostas rozi saistīto sāpju ilgumu un samazina to pacientu daļu, kuriem rodas sāpes – gan akūtas sāpes, gan, pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem, arī pēcherpētiska neiralģija. Valtrex mazina acu komplikāciju risku acu *zoster* infekcijas gadījumā.

Intravenozo terapiju parasti uzskata par standarta *zoster* infekciju terapiju pacientiem ar pavājinātu imunitāti, taču neliels daudzums datu liecina par klīnisku ieguvumu no valaciklovīra lietošanas VZV infekcijas (*herpes zoster*) ārstēšanā noteiktiem pacientiem ar pavājinātu imunitāti, tai skaitā pacientiem ar norobežoto orgānu vēzi, HIV, autoimūnām slimībām, limfomu, leikozi un cilmes šūnu transplantātiem.

Herpes simplex vīrusa infekcija

Valaciklovīru acu HSV infekcijas gadījumā ordinē saskaņā ar apstiprinātām ārstēšanas vadlīnijām.

Valaciklovīra terapijas un dzimumorgānu *herpes* infekcijas supresijas pētījumi tika veikti ar HIV/HSV vienlaikus inficētiem pacientiem ar CD4 skaita mediānu > 100 šūnu/mm³. Valaciklovīrs 500 mg divreiz dienā labāk nekā 1000 mg reizi dienā nomāca simptomātiskus recidīvus. Valaciklovīrs pa 1000 mg divreiz dienā recidīvu ārstēšanai *herpes* infekcijas epizodes ilgumu saīsināja tikpat labi kā perorāli lietots aciklovīrs pa 200 mg piecas reizes dienā. Valaciklovīrs nav pētīts pacientiem ar smagu imūndeficītu.

Valaciklovīra efektivitāte dokumentēta citu HSV ādas infekciju ārstēšanā. Pierādīts, ka valaciklovīrs efektīvi ārstē *herpes labialis* (aukstumpumpas), ķīmijterapijas vai staru terapijas izraisītu mukozītu, HSV reaktivāciju pēc sejas ādas virsmas atjaunošanas procedūrām un *herpes gladiatorum*. Ņemot vērā vēsturisko aciklovīra lietošanas pieredzi, valaciklovīrs, šķiet, tikpat efektīvi kā aciklovīrs ārstē daudzformu eritēmu, herpētisku ekzēmu un *herpes* vīrusu izraisītu nagu ēdi.

Pierādīts, ka valaciklovīrs mazina dzimumorgānu *herpes* infekciju pārnesšanas risku pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti, lietojot to kā supresīvu terapiju un papildinot ar drošības pasākumiem dzimumakta laikā. 1484 heteroseksuāliem pieaugušo pāriem ar nepavājinātu imunitāti, kuri atšķīrās HSV-2 infekcijas ziņā, tika veikts dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums. Rezultāti liecināja par nozīmīgi samazinātu pārnesšanas risku: 75% (simptomātiska inficēšanās ar HSV-2), 50% (HSV-2 serokonversija) un 48% (vispārēja inficēšanās ar HSV-2) valaciklovīra grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Pētāmajām personām, kuras piedalījās vīrusu izdales apakšpētījumā, valaciklovīrs nozīmīgi mazināja izdali – par 73%, salīdzinot ar placebo (papildu informāciju par pārnesšanas mazināšanu skatīt 4.4. apakšpunktā).

Citomegalovīrusa infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

CMV profilakse ar valaciklovīru pacientiem, kuriem veikta norobežota orgāna pārstādīšana (nieres, sirds), mazina akūtas transplantāta atgrūšanas, oportūnistisku infekciju un citu herpesvīrusu (HSV, VZV) infekciju biežumu. Nav veikts tiešs salīdzinošs pētījums ar valganciklovīru, lai noskaidrotu pacientu, kuriem pārstādīts norobežots orgāns, optimālo terapeitisko ārstēšanu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Valaciklovīrs ir aciklovīra priekšzāles. Aciklovīra biopieejamība no valaciklovīra ir aptuveni 3,3 - 5,5 reizes lielāka nekā vēsturiski aciklovīra perorālas lietošanas gadījumā novērotā. Pēc perorālas lietošanas valaciklovīrs labi uzsūcas un strauji un tiek gandrīz pilnībā pārveidots par aciklovīru un valīnu. Iespējams, ka šī pārveidošanās notiek ar fermenta valaciklovīra hidrolāzes, kas izolēta no cilvēka aknām, palīdzību. Pēc 1000 mg valaciklovīra lietošanas aciklovīra biopieejamība ir 54%, un ēdiens to nemazina. Valaciklovīra farmakokinētika nav proporcionāla devai. Uzsūkšanās ātrums un apjoms mazinās līdz ar devas palielināšanu terapeitisko devu robežās, izraisot mazāk nekā proporcionālu C_{max} palielināšanos un samazinātu biopieejamību, ja deva pārsniedz 500 mg. Aciklovīra farmakokinētikas (FK) raksturlielumi pēc 250 – 2000 mg valaciklovīra vienreizēju devu lietošanas veselām personām ar normālu nieru darbību parādīta turpmāk.

Aciklovīra FK raksturlielums		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogrami/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	stundas (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	mikrogrami.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maksimālā koncentrācija; T_{max} = laiks līdz maksimālajai koncentrācijai; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes. C_{max} un AUC vērtības norādītas kā vidējās ± standarta novirze. T_{max} vērtības norādītas kā mediāna un robežas.

Nemainīta valaciklovīra maksimālā koncentrācija plazmā ir tikai aptuveni 4% no maksimālās aciklovīra koncentrācijas, un laika, kurā tā tiek sasniegta, mediāna ir 30 – 100 min pēc lietošanas, bet līdz nosakāmā līmeņa robežai vai zemāk koncentrācija ir pazeminājusies 3 stundas pēc lietošanas. Valaciklovīra un aciklovīra farmakokinētiskie rādītāji pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas ir līdzīgi. Salīdzinot ar farmakokinētiku veseliem pieaugušajiem, *herpes zoster*, *herpes simplex* un HIV infekcijas valaciklovīra and aciklovīra farmakokinētisku pēc valaciklovīra perorālas lietošanas būtiski neizmainīja. Pacientiem pēc transplantācijas, kuri lietoja 2000 mg valaciklovīra 4 reizes dienā, aciklovīra maksimālā koncentrācija bija vienāda vai lielāka par to, kāda radās veseliem brīvprātīgajiem, lietojot to pašu devu. Aprēķinātais AUC dienā bija izteikti lielāks.

Izkliede

Valaciklovīra saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir ļoti maza (15%). Iekļūšana CSŠ, ko nosaka CSŠ/plazmas AUC attiecība, nav atkarīga no nieru darbības un ir aptuveni 25% aciklovīram un metabolītam 8-OH-ACV un aptuveni 2,5% metabolītam CMMG.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas valaciklovīrs pirmā loka zarnu un/vai aknu metabolismā tiek pārvērsts par aciklovīru un *L*-valīnu. Nelielu daudzumu aciklovīra par metabolītu 9(karboksimetoksi)metilguanīnu (CMMG) pārveido alkohola un aldehīddehidrogenāze, un aldehīdoksīdāze arī par 8-hidroksiaciklovīru (8-OH-ACV). Aptuveni 88% kopējā kombinētā daudzuma plazmā attiecināmi uz aciklovīru, 11% uz CMMG un 1% uz 8-OH-ACV. Citohroma P450 enzīmi nemetabolizē ne valaciklovīru, ne aciklovīru.

Eliminācija

Valaciklovīrs galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu aciklovīra (vairāk nekā 80% izvadītās devas) un aciklovīra metabolīta CMMG veidā (aptuveni 14% izvadītās devas). Metabolīts 8-OH-ACV urīnā nosakāms tikai nelielā daudzumā (< 2% izvadītās devas). Mazāk nekā 1% lietotās valaciklovīra devas konstatējams urīnā nepārmainītu zāļu veidā. Pēc vienreizējas vai vairākkārtējas valaciklovīra lietošanas pacientiem ar normālu nieru darbību aciklovīra plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 h.

Īpašas pacientu grupas*Nieru darbības traucējumi*

Aciklovīra eliminācija korelē ar nieru funkciju, un aciklovīra kopējā iedarbība palielināsies līdz ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vidējais aciklovīra eliminācijas pusperiods pēc valaciklovīra lietošanas ir aptuveni 14 stundas, salīdzinot ar aptuveni 3 stundām pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Aciklovīra un tā metabolītu CMMG un 8-OH-ACV daudzums plazmā un cerebrospinalajā šķidrumā (CSŠ) tika pārbaudīts līdzsvara stāvoklī pēc vairāku valaciklovīra devu lietošanas 6 cilvēkiem ar normālu nieru darbību (vidējais kreatinīna klīrens 111 ml/min, robežās no 91 līdz 144 ml/min), kuri saņēma pa 2000 mg ik pēc 6 stundām, un 3 cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (vidējais KLkr 26 ml/min, robežās no 17 līdz 31 ml/min), kuri saņēma pa 1500 mg ik pēc 12 stundām. Plazmā, kā arī CSŠ aciklovīra, KMMG un 8-OH-ACV koncentrācija smagu nieru darbības traucējumu gadījumā vidēji bija attiecīgi 2, 4 un 5 – 6 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas dati liecina, ka aknu darbības traucējumi samazina valaciklovīra pārveidošanas par aciklovīru ātrumu, taču ne pārveidošanas apjomu. Aciklovīra eliminācijas pusperiods nemainās.

Grūtnieces

Pētījums par valaciklovīra un aciklovīra farmakokinētiku grūtniecības beigās liecina, ka grūtniecība neietekmē valaciklovīra farmakokinētiku.

Izdalīšanās mātes pienā

Pēc perorālas 500 mg valaciklovīra devas lietošanas maksimālā aciklovīra koncentrācija (C_{max}) mātes pienā bija 0,5 - 2,3 reizes lielāka nekā atbilstošā aciklovīra koncentrācija mātes serumā. Aciklovīra koncentrācijai mātes pienā mediāna bija 2,24 mikrogrami/ml (9,95 mikromoli/l). Mātei lietojot valaciklovīru pa 500 mg divreiz dienā, šāds līmenis ar krūti barotu zīdaiņi pakļautu aptuveni

0,61 mg/kg ikdienas perorālai aciklovīra devai. Aciklovīra eliminācijas pusperiods no mātes piena bija tāds pats kā no seruma. Mātes serumā, pienā un zīdaiņa urīnā nemainīts valaciklovīrs nav atklāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Valaciklovīrs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, lietojot perorāli.

Valaciklovīrs nebija teratogēns žurkām un trušiem. Valaciklovīrs tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts par aciklovīru. Aciklovīra subkutāna ievadīšana starptautiski atzītu testu ietvaros neizraisīja teratogēnu iedarbību žurkām un trušiem. Papildu pētījumos žurkām augļa patoloģijas un toksiska ietekme uz mātīti tika novērota, subkutāni ievadot devas, kas izraisīja aciklovīra līmeni plazmā 100 mikrogrami/ml (>10 reizes lielāks par līmeni, kādu rada viena 2000 mg valaciklovīra deva cilvēkam ar normālu nieru darbību).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds
Makrogols 400
Polisorbāts 80
Karnaubas vasks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda/alumīnija folijas blisteru iepakojums.

Iepakojumi ar 10, 30, 42 vai 112 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

99-0877

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 24. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 27. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022