

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАЛАЦИКЛОВІР-КР
(VALACICLOVIR-KR)

Склад:

діюча речовина: valaciclovirum;

1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду у перерахуванні на валацикловір 500 мг або 1000 мг;
допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, олія рицинова гідрогенізована, опадрай блакитний YS-1-10571 (гіпромелоза 3сР, гіпромелоза 6сР, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, індигокармін (Е 132), полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати прямої дії. Код АТС J05A B11.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування оперізувального герпесу (*herpes zoster*).

Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес.

Лікування лабіального герпесу (губної гарячки).

Превентивне лікування (супресія) рецидивів інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи генітальний герпес.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу здоровому партнеру при застосуванні Валацикловіру-КР як супресивної терапії у комбінації з безпечним сексом.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації органів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до валацикловіру, ацикловіру та інших подібних за структурою речовин. Вагітність і період годування груддю. Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Лікування оперізувального герпесу: 1000 мг Валацикловіру-КР 3 рази на день, протягом 7 днів.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу: 500 мг Валацикловіру-КР 2 рази на день.

Для рецидивних випадків лікування повинно тривати 3 або 5 днів. При первинному перебігу, який може бути тяжким, лікування треба продовжити від 5 до 10 днів. Лікування слід починати якомога раніше. Для рецидивних форм інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, ідеальним було б застосування препарату у продромальному періоді або одразу ж після появи перших симптомів. Валацикловір-КР може попередити розвиток уражень при рецидивах інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, за умови початку лікування одразу ж після появи перших симптомів захворювання.

Альтернативно, для лікування лабіального герпесу (губної гарячки) ефективною дозою Валацикловіру-КР є 2 000 мг 2 рази на день протягом 1 дня. Другу дозу слід прийняти приблизно через 12 годин (не раніше ніж через 6 годин) після першої дози. При такому режимі дозування термін лікування повинен бути не більше 1 дня, оскільки доведено, що триваліше застосування не збільшує клінічну ефективність лікування. Лікування слід починати при появі перших ранніх симптомів лабіального герпесу (відчуття пощипування, свербіж або печіння у ділянці губ).

Превентивне лікування (супресія) рецидивів інфекцій, що спричинені вірусом простого герпесу:

– хворим з нормальним імунітетом призначають 500 мг Валацикловіру-КР 1 раз на день;

– хворим з імунодефіцитом призначають дозу 500 мг 2 рази на день.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Дорослим гетеросексуалам з нормальним імунітетом, які мають 9 або менше загострень на рік, Валацикловір-КР призначається інфікованому партнеру у дозі 500 мг 1 раз на день.

Даних про зменшення передачі вірусу генітального герпесу в інших групах хворих немає.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та хвороби.

Валацикловір-КР призначається у дозі 2 000 мг 4 рази на день, якомога раніше після трансплантації. При нирковій недостатності дози зменшуються (див. «Дозування при порушеній функції нирок»). Тривалість лікування становить зазвичай 90 днів, але може бути продовжена для пацієнтів з високим ступенем ризику.

Дозування при порушеній функції нирок.

Необхідно обережно призначати валацикловір хворим з порушенням функції нирок. Обов'язково слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Режим дозування залежить від кліренсу креатиніну та показань.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Herpes zoster*: лікування, запобігання та зменшення передачі інфекції, що спричиняється вірусом простого герпесу

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну, мл/хв.	Доза Валацикловіру-КР
<i>Herpes zoster</i>	15 - 30	1 000 мг, 2 рази на день
	Менше 15	1 000 мг, 1 раз на день
<i>Herpes simplex</i> (лікування)	Менше 15	500 мг, 1 раз на день
<i>Herpes labialis</i> (лікування)	31 - 49	1000 мг, 2 рази протягом 1 дня
	15 - 30	500 мг, 2 рази протягом 1 дня
	Менше 15	500 мг, одноразово
<i>Herpes simplex</i> (запобігання)		
	- нормальний імунітет	250 мг*, 1 раз на день
- імунодефіцит	Менше 15	500 мг*, 1 раз на день
Зменшення передачі вірусу <i>Herpes genitalis</i>	Менше 15	250 мг*, 1 раз на день

* валацикловір застосовується в інших лікарських формах з можливістю такого дозування.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, рекомендується застосовувати ті ж дози Валацикловіру-КР, що і пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Дози повинні бути призначені після проведення гемодіалізу.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції

Кліренс креатиніну, мл/хв.	Доза Валацикловіру-КР
75 та більше	2 000 мг, 4 рази на день
Від 50 до 75	1 500 мг, 4 рази на день
Від 25 до 50	1 500 мг, 3 рази на день
Від 10 до 25	1 500 мг, 2 рази на день
Менше 10 або діаліз	1 500 мг, 1 раз на день

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, Валацикловір-КР призначають після проведення сеансу гемодіалізу.

Кліренс креатиніну повинен постійно контролюватись, особливо в періоди, коли функція нирок може швидко змінюватись, наприклад, одразу після трансплантації. Відповідно слід змінювати дозу Валацикловіру-КР.

Дозування при порушеній функції печінки

Змінювати дозу хворим з легким або помірним ступенем цирозу немає потреби (синтезуюча функція печінки збережена). Показники фармакокінетики при пізніх стадіях цирозу (з порушенням синтезуючої функції печінки та наявністю ознак портального блоку) свідчать про відсутність потреби змінювати дозування, однак клінічний досвід обмежений. Про застосування вищих доз (4 000 мг і більше) на день див. у розділі «Особливості застосування».

Діти

Даних щодо застосування Валацикловіру-КР для лікування дітей немає.

Хворі літнього віку

Доза Валацикловіру-КР потребує корекції, щоб уникнути можливих порушень функції нирок (див. «Дозування при порушеній функції нирок»).

Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Побічні реакції.

З боку нервової системи та психіки: часто – головний біль; рідко – запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей; дуже рідко – збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, судоми, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені симптоми є в більшості випадків оборотними і спостерігаються, головним чином, у хворих з нирковою недостатністю або іншими факторами схильності. У хворих після трансплантації органів, які отримують Валацикловір-КР для профілактики цитомегаловірусної інфекції у високих дозах (8 г на день), неврологічні реакції виникають частіше, ніж у хворих, які отримують менші дози.

З боку травного тракту: часто – нудота; рідко – дискомфорт у животі, блювання, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – оборотне збільшення рівня печінкових функціональних тестів. Періодично це описується як гепатит.

З боку системи крові: дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія.

Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.

З боку імунної системи: дуже рідко – анафілаксія.

З боку дихальної системи: нечасто – задишка.

З боку шкіри: нечасто – висипання, включаючи явища фотосенсибілізації; рідко – свербіж; дуже рідко – кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

З боку сечовидільної системи: рідко – порушення функції нирок; дуже рідко – гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю.

Інші: є повідомлення про ниркову недостатність, мікроангіопатичну гемолітичну анемію та тромбоцитопенію (інколи у комбінації) у тяжко хворих з імунодефіцитом.

Передозування.

Симптоми: гостра ниркова недостатність, неврологічні симптоми (сплутаність свідомості, галюцинації, агітація, втрата свідомості і кома), нудота і блювання. Для запобігання ненавмисному передозуванню слід бути обережним при застосуванні препарату. Багато випадків передозування були пов'язані із застосуванням препарату для лікування хворих з нирковою недостатністю та хворих літнього віку, яким не було відповідно зменшено дозу.

Лікування. Пацієнт повинен перебувати під ретельним медичним наглядом для виявлення проявів токсичності. Гемодіаліз значно прискорює виведення ацикловіру з крові і тому може вважатися оптимальним способом лікування у випадку симптоматичного передозування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.***Вагітність.***

Безпека та ефективність застосування валацикловіру в період вагітності не встановлені, тому препарат можна призначати в цей період тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, виявляється у грудному молоці. У разі необхідності застосування Валацикловіру-КР у період лактації слід припинити годування груддю.

Діти.

Не застосовують.

Особливості застосування.

Гідратація: слід підтримувати адекватний рівень рідини, що вводиться, у хворих з підвищеним ризиком дегідратації, особливо у хворих літнього віку.

Застосування при порушеній функції нирок і у хворих літнього віку: ацикловір виводиться нирками, тому дозу валацикловіру слід зменшити у хворих з порушеннями функції нирок. Хворі літнього віку мають знижену функцію нирок і потребують корекції дози. У пацієнтів з порушеннями функції нирок і у хворих літнього віку підвищується ризик розвитку неврологічних ускладнень, і вони підлягають ретельному нагляду. Вищенаведені реакції є в більшості випадків оборотними після припинення лікування.

Застосування більш високих доз Валацикловіру-КР при печінковій недостатності та трансплантації печінки: щодо застосування більш високих доз Валацикловіру-КР (4 г і більше на добу) для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки даних немає. Тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози Валацикловіру-КР таким хворим. Спеціальні дослідження щодо застосування валацикловіру при трансплантації печінки не проводились; однак було встановлено, що профілактика за допомогою високих доз ацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювання, спричинені цитомегаловірусом.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу: супресивна терапія валацикловіром зменшує ризик передачі генітального герпесу. Вона не виліковує герпетичну інфекцію, а також повністю не виключає ризик передачі вірусу. Додатково до терапії Валацикловіром-КР рекомендується, щоб хворі дотримувались правил безпечного сексу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Валацикловіру-КР.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Ацикловір виводиться переважно у незміненому стані із сечею шляхом активної каналцевої секреції. Будь-які препарати, що призначаються одночасно і мають вплив на цей механізм виведення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі після застосування Валацикловіру-КР. Після прийому Валацикловіру-КР у дозі 1 г циметидину і пробенециду, які блокують каналцеву секрецію, збільшується площа під кривою «концентрація-час» ацикловіру і зменшується його нирковий кліренс, проте необхідність у зміні дози відсутня з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру.

Щодо хворих, які отримують більш високі дози Валацикловіру-КР (4 г і більше на день), слід бути обережними при одночасному призначенні з ліками, що конкурують з ацикловіром за шляхи виведення, оскільки це може призводити до збільшення рівня в плазмі одного або обох препаратів та їх метаболітів. При одночасному застосуванні з мікофенолату мофетилом (імуносупресорним

препаратом, що застосовується після пересадження органів) підвищується рівень у плазмі ацикловіру та неактивного метаболіту мікофенолату мофетилу.

Слід бути обережними також при одночасному призначенні високих доз Валацикловіру-КР (4 г і більше) та інших препаратів, що впливають на функцію нирок (наприклад, циклоспорину, такролімусу).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Валацикловір – протівірусний препарат, L-валіновий ефір ацикловіру, що є аналогом пуринового (гуанін) нуклеозиду. В організмі людини валацикловір швидко та майже повністю перетворюється в ацикловір і валін за допомогою валацикловіргідролази. Ацикловір є специфічним інгібітором вірусів герпесу з активністю *in vitro* проти вірусів простого герпесу I та II типу, вірусу *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу герпесу людини VI типу. Ацикловір інгібує синтез вірусної ДНК одразу після фосфорилювання і перетворення в активну форму – трифосфат ацикловіру. На першій стадії фосфорилювання необхідна активність вірусспецифічного ферменту. Для вірусу простого герпесу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна-Барра це вірусна тимідинкіназа (ТК), яка присутня лише у клітинах, інфікованих вірусом. Часткова селективність фосфорилювання зберігається при цитомегаловірусній інфекції і опосередковується через продукт гена фосфотрансферази UL 97. Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність.

Процес фосфорилювання ацикловіру (перетворення з моно- в трифосфат) здійснюється клітинними кіназами. Ацикловіру трифосфат конкурентно інгібує вірусну ДНК-полімеразу та інкорпорується у вірусну ДНК, що призводить до облігатного (повного) розриву ланцюга, припинення синтезу ДНК і веде до блокування реплікації вірусу.

Резистентність зумовлена дефіцитом ТК вірусу, що призводить до надмірного розповсюдження вірусу в організмі хазяїна. Іноді зменшена чутливість до ацикловіру зумовлена появою штамів вірусу з порушеною структурою вірусної ТК або ДНК-полімерази. Вірулентність цих різновидів вірусу нагадує таку у його дикого штаму.

Широкий моніторинг клінічних ізолятів вірусу простого герпесу та вірусу *Varicella zoster* у хворих, які лікувались ацикловіром, дало можливість з'ясувати, що у хворих з нормальним імунітетом вірус зі зменшеною чутливістю до ацикловіру зустрічається винятково рідко і нечасто виявляється лише у хворих з тяжким порушенням імунітету, наприклад, після трансплантації органів або у реципієнтів кісткового мозку, при проведенні хіміотерапії злоякісних новоутворень та ВІЛ-інфікованих.

Валацикловір-КР прискорює припинення болю при лікуванні оперізувального герпесу, зменшує тривалість больового синдрому, а також кількість хворих зі зостерасоційованим болем, у тому числі з гострою та постгерпетичною невралгією.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції за допомогою Валацикловіру-КР зменшує ризик гострого відторгнення трансплантата (хворі після пересадки нирок), частоту виникнення опортуністичних інфекцій та інших інфекцій, спричинених вірусом герпесу (вірусом простого герпесу та вірусом *Herpes zoster*).

Фармакокінетика. Після перорального прийому валацикловір добре всмоктується, швидко та майже повністю перетворюється в ацикловір і валін. Це перетворення, очевидно, відбувається за допомогою ферменту валацикловіргідролази, виділеної з печінки людини. Біодоступність ацикловіру при прийомі 1 г валацикловіру становить 54 % і не зменшується під час прийому їжі. Середня пікова концентрація ацикловіру становить 10 - 37 мкмоль (2,2 - 8,3 мкг/мл) після застосування одиничної дози 250 - 2000 мг валацикловіру пацієнтами з нормальною функцією нирок, а медіана часу досягнення цієї концентрації – 1 - 2 години. Пікова концентрація валацикловіру в плазмі становить всього 4 % від концентрації ацикловіру і настає, в середньому, через 30 - 100 хв і через 3 години зменшується нижче вимірюваної кількості. Фармакокінетичні параметри валацикловіру та ацикловіру після разового та повторного введення подібні.

Зв'язування валацикловіру з білками плазми дуже низьке – 15 %.

Період напіввиведення ацикловіру після одноразового та багаторазового введення валацикловіру

хворим з нормальною функцією нирок становить приблизно 3 години. Валацикловір виводиться із сечею, головним чином у вигляді ацикловіру (більше 80 % дози) та його метаболіту 9-карбоксиметоксиметилгуаніну.

Особливі групи пацієнтів

У хворих з термінальною стадією ниркової недостатності період напіввиведення ацикловіру становить приблизно 14 годин.

Вірус оперізувального герпесу та вірус простого герпесу суттєво не змінюють фармакокінетику ацикловіру та валацикловіру після перорального застосування валацикловіру.

Під час пізніх стадій вагітності площа під кривою «концентрація-час» ацикловіру у фазі плато після застосування валацикловіру в дозі 1 000 мг була приблизно у 2 рази вищою, ніж після застосування ацикловіру перорально в дозі 1 200 мг на добу.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією фармакокінетичні характеристики ацикловіру після застосування разової або багаторазової дози 1 000 мг або 2 000 мг валацикловіру не змінювалися порівняно з такими у здорових добровольців.

У реципієнтів трансплантатів органів, які отримували валацикловір в дозі 2 000 мг 4 рази на добу, максимальна концентрація ацикловіру дорівнювала або перевищувала таку у здорових добровольців, які отримували таку ж дозу препарату, а добові показники площі під кривою «концентрація-час» були значно більшими.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки блакитного кольору, довгастої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 2 блістери вміщують у пачку.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Місцезнаходження.

Україна, 61010, м. Харків, вул. Гордієнківська, 1.