

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ВАЛЦИК**  
**(VALCYC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* валацикловір.

1 таблетка містить валацикловіру 500 мг у формі валацикловіру гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, оболонка Опадрі блакитна;

*склад оболонки:* індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), макрогол, полісорбат, гідроксипропілметилцелюлоза.

**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 (супресивна терапія) у комбінації з безпечним сексом.

Профілактика інфікування і захворювання, спричинених цитомегаловірусом після трансплантації органів.

**Противопоказання.**

Підвищена чутливість до валацикловіру, ацикловіру або до будь-якого компонента, що входять до складу препарату.

**Спосіб застосування та дози.**

Валацикловір застосовують перорально незалежно від прийому їжі.

*Лікування оперізувального герпесу:* 1000 мг (2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7 днів. Лікування слід розпочинати не пізніше ніж через 72 годин після появи висипань.

*Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу:* 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу при первинному перебігу, який може бути тяжким, протягом 5 – 10 днів; при рецидивних випадках – протягом 3 або 5 днів.

Ідеальним було б застосування препарату у продромальному періоді або одразу ж після появи перших симптомів. Це може попередити розвиток уражень.

*Лікування лабіального герпесу (губної гарячки).*

Альтернативно, для лікування лабіального герпесу (губної гарячки) ефективною дозою є 2000 мг (4 таблетки) 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 (1 таблетка) 1 раз на добу;

– хворим з імунodefіцитом і ВІЛ захворюваннями (число CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>) - 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу.

*Зменшення передачі вірусу генітального герпесу здоровому статевому партнеру.*

Дорослим гетеросексуалам з нормальним імунітетом, які мають 9 або менше загострень на рік, призначають 500 мг 1 раз на добу.

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

*Профілактика цитомегаловірусної інфекції та хвороби.*

Дорослі та підлітки старше 12 років: препарат призначають у дозі 2000 мг (4 таблетки) 4 рази на добу, якомога раніше після трансплантації. 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 і обов'язково слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму. Режим дозування залежить від кліренсу креатиніну та показань.

На підставі досліджень та досвіду застосування ацикловіру рекомендоване наступне регулювання дозування (див. таблицю 1).

Таблиця 1.

*Регулювання доз у хворих з нирковою недостатністю при лікуванні оперізувального і простого герпесу*

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза (мг/рази)
<i>Herpes zoster</i>	15 - 30 Менше 15	1000 мг 2 рази на добу 1000 мг 1 раз на добу
<i>Herpes simplex</i> (лікування)	Менше 15	500 мг 1 раз на добу
<i>Herpes simplex</i> (запобігання)		
- нормальний імунітет	Менше 15	250* мг 1 раз у 2 доби
- імунodefіцит	Менше 15	500 мг 1 раз на добу
Зменшення передачі вірусу <i>Herpes genitalis</i>	Менше 15	250* мг 1 раз у 2 доби
<i>Herpes labialis</i> (лікування)	31-49 15-30 Менше 15	1000 мг 2 рази протягом 1 дня 500 мг 2 рази протягом 1 дня 500 мг протягом 1 дня

\* валацикловір застосовують в інших лікарських формах з можливістю такого дозування (таблетки у дозі 250 мг).

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

Таблиця 2.

*Регулювання доз у хворих з нирковою недостатністю для профілактики цитомегаловірусної інфекції*

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза (мг/рази)
75 та більше	2000 мг, 4 рази на добу
Від 50 до 75	1500 мг, 4 рази на добу
Від 25 до 50	1500 мг, 3 рази на добу
Від 10 до 25	1500 мг, 2 рази на добу
Менше 10 або гемодіаліз	1500 мг, 1 раз на добу

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, препарат 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 препарату.

#### *Дозування при порушеній функції печінки*

Необхідності у корекції дози 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 гіпертензії) 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*

Дані щодо безпеки та ефективності препарату у дітей відсутні.

#### *Хворі літнього віку*

Пацієнти літнього віку до відсутності виразних змін функції нирок корекції дози препарату не потребують. Але, враховуючи можливість ниркової недостатності, в літньому віці дозування слід установлювати щодо даних кліренсу креатиніну та підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

#### *Пропущена доза.*

У випадку пропуску дози препарату її слід прийняти одразу якщо є можливість. Однак, коли вже наближається час прийому наступної дози, необхідно перейти до регулярної схеми прийому, не компенсує пропущену дозу.

#### **Побічні реакції.**

При прийомі валацикловіру найчастішими побічними реакціями є головний біль і нудота.

У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток неврологічних ускладнень. Пацієнти літнього віку та хворі з нирковою недостатністю мають підвищений ризик розвитку неврологічних побічних реакцій.

Побічні реакції, відомості про які наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення. За частотою виникнення розподілені на такі категорії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).

#### За даними постліцензійного нагляду

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

*З боку системи крові:* дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія. Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.

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

*З боку психіки:* рідко – збудження, агресивна поведінка.

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 препарат для профілактики цитомегаловірусної інфекції у високих дозах (8 г на день), неврологічні реакції виникають частіше, ніж у хворих, які отримують менші дози.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – гострі алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

*З боку дихальної системи:* нечасто – задишка.

*З боку шкіри:* нечасто – висипання, явища фото сенсibiliзації; рідко – свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк; дуже рідко – ексудативна мультиформна еритема.

*З боку сечовидільної системи:* рідко – порушення функції нирок, підвищення креатиніну; дуже рідко – гостра ниркова недостатність, біль у ділянці проекції нирок.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже рідко – оборотне збільшення рівня печінкових функціональних проб.

Періодично це описується як гепатит.

*Інші:* є повідомлення про ниркову недостатність, мікроангіопатичну гемолітичну анемію та тромбоцитопенію (інколи у комбінації) у тяжких хворих з імунодефіцитом, особливо у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-хвороби. Ці ж явища були помічені у пацієнтів з такими ж захворюваннями, але які не лікувались валацикловіром.

*Показники лабораторних досліджень.*

Вплив на показники лабораторних досліджень не встановлено.

### ***Передозування.***

*Симптоми.* При передозуванні валацикловіру повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності та неврологічних симптомів, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, агітацію, втрату свідомості та кому. Також спостерігалися нудота і блювання. Для запобігання ненавмисному передозуванню слід бути обережними при застосуванні великих доз. 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.* Пацієнти повинні знаходитися 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 валацикловіру.

У випадках гострої ниркової недостатності та анурії гемодіаліз може ефективний.

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

*Вагітність.*

Дані про застосування валацикловіру під час вагітності обмежені. Валацикловір при лікуванні вагітних повинен застосовуватися лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

*Період годування груддю.*

Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, виділяється у грудне молоко. Під час застосування препарату годування груддю слід припинити.

*Діти.*

Дані щодо безпеки та ефективності препарату у дітей відсутні, тому препарат не застосовують дітям.

### ***Особливості застосування.***

*Гідратація.*

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

*Порушення функції печінки.*

Немає необхідності у корекції дози хворим із цирозом печінки легкого або помірного ступеня (синтезуюча функція печінки збережена). Фармакокінетичні дані при пізніх стадіях цирозу (з порушенням синтезуючої функції печінки та наявністю ознак портальної гіпертензії) свідчать про відсутність потреби змінювати дозування, однак клінічний досвід обмежений.

Даних про застосування більш високих доз препарату (4 мг і більше на добу) для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки немає. Тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози 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, спричинених цитомегаловірусом.

*Порушення функції нирок.*

Ацикловір, активний метаболіт валацикловіру, виводиться нирками, тому дозу валацикловіру для пацієнтів з нирковою недостатністю треба зменшити з урахуванням кліренсу креатиніну.

Пацієнти з нирковою недостатністю знаходяться у підвищеній групі ризику розвитку неврологічних ускладнень і, з метою своєчасного виявлення, підлягають пильному спостереженню. Як правило, ці ускладнення зворотні і зникають після відміни препарату. Слід проявляти обережність при призначенні валацикловіру пацієнтам з нирковою недостатністю або пацієнтам, які приймають нефротоксичні засоби, оскільки це може збільшити ризик розвитку порушень функції нирок та/або ризик зворотних побічних реакцій з боку нервової системи.

При лікуванні лабіального герпесу валацикловіром особливу увагу слід приділяти пацієнтам літнього віку та

пацієнтам з нирковою недостатністю. Лікування не повинно перевищувати 1 день (2 дози по 2000 мг протягом 24 годин). Терапія більше 1 дня не матиме додаткового клінічного ефекту.

*Супресія передачі вірусу.*

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 рекомендується, щоб хворі дотримувалися правил безпечного сексу.

*Хворі літнього віку.*

Пацієнти літнього віку за відсутності виразних змін функції нирок корекції дози препарату не потребують. Але, враховуючи можливість ниркової недостатності, в літньому віці дозування слід установлювати щодо даних кліренсу креатиніну та підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

### ***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 препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Регулювати дозу валацикловіру при призначенні з дигоксином, антацидами, діуретичними засобами тіазидної групи, циметидином або пробенецидом при нормальній функції нирок не рекомендовано.

Ацикловір виводиться переважно у незміненому стані із сечею шляхом активної канальцевої секреції. Будь-які препарати, що призначаються одночасно і мають вплив на цей механізм виведення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі після застосування валацикловіру. При прийомі циметидину або пробенециду, які блокують канальцеву секрецію, після прийому валацикловіру у дозі 1 г 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 (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 мофетилу мікофенолатом (імуносупресорним препаратом, що застосовується після пересадки органів) у плазмі підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту мофетилу мікофенолату.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Валацикловір – противірусний препарат, L-валіновий ефір ацикловіру, що є аналогом пуринового нуклеозиду гуаніну. 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 вірус-специфічного 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 фосфаттрансферази UL 97. Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність.

Процес фосфорилювання ацикловіру (перетворення з моно- у 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, отже, – до блокування реплікації вірусу.

Резистентність до ацикловіру зумовлена дефіцитом тимідинкінази 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.

Широке моніторування клінічних ізолятів вірусу простого герпеса 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 не дуже часто 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 прискорює припинення болю при лікуванні оперізувального герпесу, зменшує тривалість болювого синдрому, а також кількість хворих із зостерасоційованим болем, у тому числі з гострою та постгерпетичною невралгією.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції за допомогою валацикловіру зменшує ризик гострого відторгнення трансплантату (хворі після пересадки нирок), частоту виникнення опортуністичних інфекцій та інших інфекцій, що спричиняються вірусом герпесу (вірусом простого герпесу та вірусом *Herpes zoster*).

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.*

Після перорального прийому валацикловір добре всмоктується, швидко та майже повністю перетворюється в ацикловір і валін. Це перетворення, очевидно, відбувається за допомогою ферменту валацикловіргідролази, виділеним з печінки людини. Біодоступність ацикловіру при прийомі 1 г валацикловіру становить 54 % і не зменшується під час вживання їжі. Середня пікова концентрація ацикловіру становить 10 - 37 мкмоль (2,2 - 8,3 мкг/мл) після застосування одиної дози 250 - 2000 мг валацикловіру здоровими добровольцями 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.

*Розподіл.*

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

*Виведення.*

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.*

*Ниркова недостатність.*

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.

*Вагітність.*

У дослідженні фармакокінетики валацикловіру та ацикловіру під час пізніх стадій вагітності площа під кривою «концентрація-час» ацикловіру у фазі плато після застосування валацикловіру в дозі 1000 мг була приблизно у 2 рази вищою, ніж після застосування ацикловіру перорально в дозі 1200 мг на добу.

*ВІЛ-інфіковані.*

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією фармакокінетичні характеристики ацикловіру після застосування разової або багаторазової дози 1000 мг або 2000 мг валацикловіру не змінювались порівняно з такими у здорових добровольців.

*Трансплантація органів.*

У реципієнтів трансплантатів органів, які отримували валацикловір у дозі 2000 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:** сині довгасті таблетки, вкриті оболонкою, з одного боку відбиток «VC» і «500», з другого боку – гладенькі або гладенькі з обох боків.

**Термін придатності.**

4 роки.

*Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.*

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістерах, по 1 блістеру в картонній коробці, по 42 таблетки у флаконі.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Фармасайнс Інк., Канада.

**Місцезнаходження.**

6111, Роялмаунт Авеню, № 100, Монреаль, Квебек, Канада, H4P 2T4.