

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАЛЬТРОВІР
(VALTROVIR)

Склад:

діюча речовина: valaciclovir;

1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду у перерахуванні на валацикловір 500 мг;

допоміжні речовини: повідон, кальцію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), суміш для покриття “Opadry II Yellow”.

Суміш для покриття “Opadry II Yellow” містить: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь 3000 (макрогол); триацетин; хіноліновий жовтий (Е 104); жовтий захід FCF (Е 110); заліза оксид жовтий (Е 172); індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди і нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Код АТС J05A B11.

Клінічні характеристики.**Показання.**

- Лікування захворювань шкіри і слизових оболонок, спричинених вірусом Herpes simplex, у т. ч. уперше виявленого і рецидивуючого генітального герпесу;
- лікування герпесу губ (Herpes labialis);
- профілактика рецидивів інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за умови початку лікування відразу ж після появи перших симптомів захворювання), у т.ч. уражень шкіри і слизових оболонок;
- превентивне лікування рецидивів інфекцій шкіри і слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи генітальний герпес;
- для зниження ризику передачі вірусу від хворих на генітальний герпес (при застосуванні Вальтровіру в якості супресивної терапії у комбінації з дотриманням правил безпечного сексу);
- лікування оперізувального герпесу;
- профілактика цитомегаловірусної інфекції, що розвивається при трансплантації органів.

Противоказання. Підвищена чутливість до валацикловіру, ацикловіру або будь-якого іншого компонента, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози. Дорослі. Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дорослим Вальтровір призначають по 500 мг 2 рази на добу. Лікування рецидивів захворювання триває 3-5 днів; у випадку первинного захворювання, перебіг якого більш тяжкий, від 5 до 10 днів. Лікування бажано починати в продромальному періоді або відразу ж після появи перших симптомів захворювання.

Лікування герпесу губ: по 2 г 2 рази на добу впродовж 1 дня з проміжком між прийомами приблизно 12 г, але не менше 6 г. Терапію слід починати при появі перших ранніх симптомів губного герпесу (відчуття пощипування, свербіж або печіння в ділянці губ).

Лікування оперізувального герпесу: 1000 мг Вальтровіру 3 рази на добу протягом 7 днів.

Лікування повинно розпочатися якомога раніше.

Для профілактики рецидивів інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу: хворим з нормальним імунітетом призначається 500 мг 1 раз на добу. Деяким хворим з дуже частими загостреннями (наприклад, 10 і більше епізодів на рік) дозу 500 мг призначають у 2 прийоми (250 мг 2 рази на добу). Хворим з імунодефіцитом призначається доза 500 мг 2 рази на добу.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу: дорослим гетеросексуальним особам (з нормальним імунітетом) з генітальним герпесом (інфікований статевий партнер), у яких відзначають 9 або менше

загострень захворювання протягом року, Вальтровір необхідно призначати в дозі 500 мг 1 раз на добу інфікованому партнерові. Даних про зменшення передачі вірусу генітального герпесу в інших популяціях хворих немає.

Для профілактики цитомегаловірусної інфекції дорослим і підліткам старше 12 років призначають у дозі 2 г 4 рази на добу якомога раніше після трансплантації. Тривалість застосування звичайно становить 90 днів, але може бути збільшена для пацієнтів з високим ступенем ризику.

Дозування при порушеній функції нирок. Дозування Вальтровіру повинно бути змінено відповідно до ступеня порушення функції нирок, як зазначено нижче:

Функція нирок (кліренс креатиніну мл/хв)	Зміна дозування Вальтровіру				Зниження ризику передачі вірусу при генітальному герпесі
	Herpes zoster	Інфекції, спричинені вірусом Herpes simplex			
		Лікування	Профілактика		
			Нормальний імунітет	Імунодефіцит	
15-30	1 000 мг 2 рази на добу	Не змінюється	Не змінюється	Не змінюється	Не змінюється
< 15	1 000 мг 1 раз на добу	500 мг 1 раз на добу	250 мг 1 раз на добу	500 мг 1 раз на добу	250 мг 1 раз на добу

Для лікування Herpes labialis (oral Herpes simplex):

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування
31-49	1 г 2 рази на добу протягом 1 дня
15-30	500 мг 2 рази на добу протягом 1 дня
< 15	500 мг однократно

Для профілактики цитомегаловірусної інфекції рекомендують такі дози:

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування
75 та вище	2 г 4 рази на добу
50-75	1,5 г 4 рази на добу
25-50	1,5 г 3 рази на добу
10-25	1,5 г 2 рази на добу
Нижче 10 або діаліз	1,5 г 1 раз на добу

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, рекомендується застосовувати таке ж дозування Вальтровіру, як для пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат приймають після процедури гемодіалізу.

Дозування при порушеній функції печінки. Змінювати дозу у хворих з легким або помірним ступенем цирозу немає необхідності (синтезуюча функція печінки збережена). Фармакокінетичні показники при запущених випадках цирозу (з порушенням синтезуючої функції печінки і наявністю ознак портального блоку) свідчать про відсутність необхідності зміни дозування, однак клінічний досвід є обмеженим.

Побічні реакції.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто – ≥ 1 на 10, часто – ≥ 1 на 100 і ≤ 1 на 10, нечасто – ≥ 1 на 1000 і < 1 на 100, рідко – ≥ 1 на 10 000 і < 1 на 1000, дуже рідко – < 1 на 10 000.

З боку нервової системи: часто – головний біль, рідко – оборотні неврологічні порушення, такі як запаморочення, порушення і сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей, втрата свідомості; дуже рідко – ажитація, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, судоми, енцефалопатія, кома. Як правило, ці симптоми мають оборотний характер і спостерігаються у пацієнтів групи ризику.

З боку травної системи: часто – нудота, рідко – відчуття дискомфорту в черевній порожнині, біль у

животі, блювання, діарея, сухість у роті, метеоризм, анорексія.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – транзиторне підвищення показників печінкових проб, що іноді розцінюється як гепатит.

З боку нирок: рідко – порушення функції нирок, дуже рідко – біль у нирках, який може бути асоційований з нирковою недостатністю, гостра ниркова недостатність.

З боку системи кровотворення: дуже рідко – лейкопенія/нейтропенія (особливо у пацієнтів з імунодефіцитом), тромбоцитопенія.

Алергічні реакції: нечасто – висипання, фотосенсибілізація, рідко – свербіж, дуже рідко – кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія.

Інші: нечасто – задишка. Також у пацієнтів з імунодефіцитом, які тривалий час одержують високі дози валацикловіру, можливі ниркова недостатність, мікроангіопатія, гемолітична анемія і тромбоцитопенія (інколи у комбінації).

Передозування.

Симптоми. Можливі нудота, блювання, розвиток гострої ниркової недостатності, неврологічних симптомів (сплутаність свідомості, галюцинації, ажитація, втрата свідомості та кома). Більшість з описаних симптомів є наслідками недостатнього зниження дози у пацієнтів з порушеннями функції нирок та пацієнтів літнього віку. Необхідно дотримуватись обережності при встановленні дози.

Лікування. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення ознак токсичної дії. Гемодіаліз значно прискорює елімінацію ацикловіру з крові та може вважатись оптимальним методом лікування у випадку симптоматичного передозування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Призначення препарату в період вагітності можливо тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Ацикловір, основний метаболіт валацикловіру, виділяється з грудним молоком. Враховуючи це, слід дотримуватись обережності при призначенні препарату Вальтровір в період годування груддю та вирішити питання щодо можливості припинення годування груддю.

Діти. Препарат для лікування дітей не застосовується.

Особливості застосування.

Застосування літніми пацієнтами. При відсутності серйозних порушень функції нирок змінювати дозування не потрібно. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації.

Пацієнтам з порушенням функції нирок необхідне коригування дози (див. "Спосіб застосування і дози").

У пацієнтів з порушенням функції нирок і у пацієнтів, які приймають Вальтровір для профілактики цитомегаловірусної інфекції після трансплантації органів, вище частота розвитку неврологічних реакцій. Тому з обережністю слід застосовувати Вальтровір при печінковій недостатності та трансплантації печінки. Даних про застосування більш високих добових доз валацикловіру (4 мг і більше) для лікування пацієнтів з захворюваннями печінки немає. Спеціальні дослідження відносно застосування валацикловіру при трансплантації печінки не проводились; однак встановлено, що профілактика за допомогою високих доз ацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювання, спричинені цитомегаловірусом.

Супресивна терапія валацикловіром знижує ризик передачі генітального герпесу, але не виліковує герпетичну інфекцію і повністю не виключає ризик передачі вірусу. Додатково до терапії Вальтровіром рекомендується дотримуватись правил безпечного сексу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. На даний момент таких повідомлень немає. Проте, слід з обережністю приймати препарат особам, які керують автотранспортом або працюють з іншими механізмами через ризик розвитку можливих небажаних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Клінічно значущих форм взаємодії Вальтровіру з іншими лікарськими засобами не виявлено.

Циметидин і пробенецид збільшують AUC (площа під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність “концентрація/час”) ацикловіру шляхом зниження його ниркового кліренсу; проте необхідність у зміні дози відсутня через широкий терапевтичний індекс ацикловіру.

Будь-які препарати, які виводяться шляхом активної каналцевої секреції і призначаються одночасно з Вальтровіром, можуть підвищувати концентрацію ацикловіру в плазмі крові.

З обережністю і під контролем функції нирок слід застосовувати Вальтровір одночасно з нефротоксичними препаратами, такими як циклоспорин, такролімус.

Слід з обережністю призначати Вальтровір у високих дозах (4 г на добу) для профілактики цитомегаловірусної інфекції одночасно з препаратами, конкуруючими з ацикловіром за шляхи виведення, оскільки це може призвести до підвищення рівня в плазмі крові одного чи обох препаратів та їх метаболітів. Одночасне застосування валацикловіру і мікофенолату мофетилу (імунодепресанта, який застосовується при трансплантації) призводить до підвищення концентрації обох інгредієнтів у плазмі крові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Валацикловір – противірусний препарат. Він є специфічним інгібітором ДНК-полімерази вірусів герпесу. Блокує синтез вірусної ДНК та реплікацію вірусів. В організмі людини валацикловір швидко і повністю перетворюється на ацикловір за допомогою ферменту валацикловіргідролази. Валацикловір *in vitro* активний відносно вірусів простого герпесу I та II типів, вірусу *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу герпесу людини типу VI. Внаслідок фосфорилування ацикловір перетворюється на активний трифосфат ацикловіру, який конкурентно інгібує синтез вірусної ДНК. На першій стадії фосфорилування потрібна активність вірусспецифічного ферменту – вірусної тимідинкінази, яка є тільки у вірусінфікованих клітинах. При цитомегаловірусній інфекції фосфорилування ацикловіру частково здійснюється специфічним ферментом – фосфотрансферазою UL 97, що значною мірою пояснює його селективність. Процес фосфорилування (перетворення монофосфату на трифосфат) повністю завершується клітинними ферментами. Трифосфат ацикловіру інгібує вірусну ДНК-полімеразу, і будучи аналогом нуклеозиду, вбудовується у вірусну ДНК, що призводить до облігатного розриву ланцюга, припинення синтезу ДНК і, отже, до блокування реплікації вірусу.

Фармакокінетика. Валацикловір і ацикловір мають аналогічні фармакокінетичні параметри після прийому внутрішньо. Після прийому внутрішньо валацикловір добре всмоктується, швидко і майже цілком перетворюється в ацикловір і L-валін. Біодоступність ацикловіру при прийомі 1000 мг валацикловіру становить 54 % і не знижується при одночасному прийомі їжі. Максимальна концентрація ацикловіру після одноразового прийому 250-1000 мг валацикловіру становить 10-25 мкмоль (2,2-5,7 мкг/мл) і настає через 1-1,5 години після прийому. Максимальна концентрація валацикловіру в плазмі настає в середньому через 30-60 хвилин після прийому і через 3 години валацикловір у плазмі крові не визначається.

Зв'язування валацикловіру з білками плазми дуже низьке (15 %). Період напіввиведення ацикловіру ($T_{1/2}$) після разового і багаторазового введення валацикловіру у пацієнтів з нормальною функцією нирок становить приблизно 3 години. Валацикловір виводиться із сечею головним чином у вигляді ацикловіру (понад 80 % дози) і його метаболіту 9-карбоксі-метоксиметилгуаніну, у незміненому вигляді виводиться менше 1 % препарату.

У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності $T_{1/2}$ ацикловіру становить приблизно 14 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою лимонно-жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки та тисненням «КМП» з іншого боку. На поперечному зрізі помітне ядро білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. 1 блістер у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ "Київмедпрепарат".

Місцезнаходження. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.