

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ВАЛЬТРЕКС™
(VALTREX™)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: valaciclovir; 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурин-9-іл)метокси]етил L-валінат гідрохлорид;

основні фізико-хімічні властивості: білі, вкриті оболонкою, двоопуклі таблетки, на одному боці голубими чорнилами нанесений напис „GX CF1”;

склад: 1 таблетка містить валацикловіру 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон K90, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, карнаубський віск, концентрат білого барвника, чорнила голубі для напису, що містять брильянтовий голубий 5312 (FT 203).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати прямої дії. Код АТС J05A B11.

Фармакологічні властивості.*Фармакодинаміка.*

Валацикловір – противірусний 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 фосфорилування і перетворення в активну форму трифосфат ацикловіру. На першій стадії фосфорилування 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 фосфорилування зберігається при цитомегаловірусній інфекції і опосередковується через продукт гена фосфотрансферази UL 97. Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність.

Процес фосфорилування 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 отже до блокування реплікації вірусу.

Резистентність 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 із зменшеною чутливістю до ацикловіру зустрічається винятково рідко і не 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.

Вальтрекс прискорює припинення болю при лікуванні оперізувального герпесу, зменшує тривалість больового синдрому, а також кількість хворих із зостерасоціюваним болем, у тому числі з гострою та постгерпетичною невралгією.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції за допомогою Вальтрексу 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 прийому 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 хвилин 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

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 Вальтрексу.

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 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 Вальтрексу не змінювались у порівнянні з такими у здорових осіб.

У реципієнтів трансплантатів органів, які отримували валацикловір в дозі 2 000 мг 4 рази/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.

Показання для застосування.

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 лихоманки).

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 Вальтрексу у якості супресивної терапії у комбінації з безпечним сексом.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації органів.

Спосіб застосування та дози.

Лікування оперізувального герпесу: 1 000 мг (2 таблетки) Вальтрексу 3 рази на день, протягом 7 днів.

Лікування інфекцій, що спричинені вірусом простого герпесу: 500 мг (1 таблетка) Вальтрексу 2 рази на день.

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

Альтернативно, для лікування лабіального герпесу (губної лихоманки) ефективною дозою Вальтрексу є 2 000 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 призначається 500 мг (1 таблетка) Вальтрексу 1 раз на день;
- хворим з імунодефіцитом призначається доза 500 мг (1 таблетка) 2 рази на день.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу.

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

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

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та хвороби.

Дорослі та підлітки старше 12 років: Вальтрекс призначається у дозі 2 000 мг (4 таблетки) 4 рази на день, якомога раніше після трансплантації. При нирковій недостатності дози зменшуються (див. "Дозування при порушеній функції нирок"). Тривалість лікування становить звичайно 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 інфекції, що спричинені вірусом *Herpes zoster*, лікування, запобігання та зменшення передачі інфекції, що спричиняється вірусом простого герпесу

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза Вальтрексу
<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 1дня
	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

* застосовується у разі наявності таблеток препарату у дозі 250 мг.

Пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, рекомендується застосовувати ті ж дози Вальтрексу, 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 Вальтрексу
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 знаходяться на гемодіалізі, Вальтрекс 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 Вальтрексу.

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 дивись у розділі “Особливості застосування”.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Діти

Даних щодо застосування Вальтрексу для лікування дітей немає.

Хворі літнього віку

Доза Вальтрексу потребує корекції, щоб уникнути можливих порушень функції нирок (див. "Дозування при порушеній функції нирок").

Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Побічна дія.

Побічна дія, відомості про яку наведені нижче, класифікована за органами і системами та за частотою її виникнення. За частотою виникнення розподілена на такі категорії:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ та $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

За даними клінічних досліджень*Нервова система*

Часто: головний біль.

Шлунково-кишкова система

Часто: нудота.

За даними постліцензійного нагляду*Кров і лімфатична система*

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія

Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.

Імунна система

Дуже рідко: анафілаксія.

Нервова система та психічні розлади

Рідко: запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей.

Дуже рідко: збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, конвульсії, енцефалопатія, кома.

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

Дихальна система та органи грудної порожнини

Нечасто: задишка.

Шлунково-кишковий тракт

Рідко: дискомфорт у животі, блювання, діарея.

Гепатобіліарна система

Дуже рідко: оборотне збільшення рівня печінкових функціональних тестів.

Періодично це описується як гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Нечасто: висип, включаючи явища фотосенсибілізації.

Рідко: свербіж.

Дуже рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

Нирки та сечовидільна система

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 тяжких хворих з імунодефіцитом, особливо у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-хвороби, які отримували високі дози (8 000 мг на день) валацикловіру протягом тривалого часу у клінічних іспитах. Ці ж явища були помічені у пацієнтів з такими ж захворюваннями,

але які не лікувались валацикловіром.

Протипоказання.

Вальтрекс протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до валацикловіру, ацикловіру або до будь-якого компонента Вальтрексу.

Передозування.

Симптоматика

При передозуванні валацикловіру повідомлялось про розвиток гострої ниркової недостатності та неврологічних симптомів, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ажитацію, втрату свідомості і кому. Могли спостерігатись нудота і блювання. Для запобігання ненавмистному передозуванню слід бути обережним при застосуванні. 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 знаходитись 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.

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, і тому дозу валацикловіру слід зменшити у хворих з порушеннями функції нирок (див. розділ „Спосіб застосування та дози”). 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 Вальтрексу при печінковій недостатності та трансплантації печінки: щодо застосування більш високих доз Вальтрексу (4 мг і більше на добу) для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки даних немає. Тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози Вальтрексу таким хворим. Спеціальні дослідження відносно застосування Вальтрексу при трансплантації печінки не проводились; однак було встановлено, що профілактика за допомогою високих доз ацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювання, спричинених 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 Вальтрексом рекомендується, щоб хворі додержувались правил безпечного сексу.

Вагітність

Дані про застосування Вальтрексу під час вагітності обмежені. Вальтрекс при лікуванні вагітних повинен застосовуватись лише тоді, коли потенційна користь від лікування перевищує можливий ризик для плода. Існують задокументовані дані з реєстру спостереження за вагітними, які приймали валацикловір або будь-яку форму ацикловіру (активний метаболіт валацикловіру): 111 та 1 246 жінок відповідно (29 і 756 вагітних відповідно приймали валацикловір або будь-яку форму ацикловіру у першому триместрі вагітності). За результатами цього спостереження не було помічено збільшення уроджених дефектів у новонароджених серед вагітних, які приймали ацикловір у порівнянні із загальною популяцією таких пацієнтів. Будь-який уроджений дефект не мав унікального або стійкого характеру, щоб можна було визначити єдину причину їх виникнення. З огляду на малу кількість вагітних, за якими проводилося спостереження, достовірного та закінченого висновку про безпеку застосування валацикловіру у вагітних зробити не можна.

Годування груддю

Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, виділяється з грудним молоком. Було встановлено, що після щоденного застосування 500 мг валацикловіру середня пікова концентрація ацикловіру в грудному молоці в 0,5 – 2,3 (у середньому в 1,4) рази перевищувала концентрацію ацикловіру в плазмі крові матері. Співвідношення між концентрацією ацикловіру у грудному молоці та плазмі крові матері становить від 1,4 до 2,6 (в середньому 2,2). Середня концентрація ацикловіру у грудному молоці становила 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль). У разі прийому валацикловіру матір'ю у дозі 500 мг 2 рази на добу, дитина з грудним молоком отримає дозу ацикловіру приблизно 0,61 мкг/кг на добу. Період напіввиведення ацикловіру з грудного молока є аналогічним такому з плазми крові. Незмінений валацикловір у плазмі крові матері, грудному молоці або сечі немовляти не виявляється.

Рекомендується призначати Вальтрекс жінкам в період грудного вигодовування з обережністю. Проте ацикловір застосовується для лікування новонароджених з інфекціями, що спричинені вірусом простого герпесу, шляхом внутрішньовенного введення у дозах 30 мг/кг на добу.

Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами

Дані клінічних досліджень з цього питання відсутні, фармакологія валацикловіру не дає підстав очікувати будь-який негативний вплив. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Вальтрексу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Ацикловір виводиться переважно у незмінному 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 Вальтрексу. Після прийому Вальтрексу у дозі 1 г циметидину і пробенециду, які блокують канальцеву 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 Вальтрексу (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 пересадки органів) підвищується рівень в плазмі ацикловіру та неактивного метаболіту мікофенолату мофетилу.

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

Умови та термін зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі нижче 30 °С.

Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Таблетки у блістерах з полівінілхлориду та фольги, вміщених у картонну упаковку. Упаковка містить 10 або 42 таблетки.

Виробник. ГлаксоВеллком С.А. (Іспанія); Glaxo Wellcome S.A., Spain
ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А. (Польща), GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A

Адреса. ГлаксоВеллком С.А. (Іспанія) Аранда де Дуєро, Бургос 09400, Іспанія
GlaxoWellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos 09400 Spain