

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛЬТРОВІР
(VALTROVIR)

Склад:

діюча речовина: valaciclovir;

1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду у перерахуванні на валацикловір – 500 мг;
допоміжні речовини: повідон, кальцію стеарат, натрію крохмальгліколят (Тип А), целюлоза мікрокристалічна, суміш для покриття «Opadry II Yellow» 33G22623 (містить: гіпромелозу; лактозу, моногідрат; титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь 3000 (макрогол); триацетин; хіноліновий жовтий (E 104); жовтий захід FCF (E 110); заліза оксид жовтий (E 172); індигокармін (E 132)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази.

Код АТХ J05A B11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валацикловір – противірусний препарат, який 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. Валацикловір прискорює припинення болю при лікуванні оперізувального герпесу, зменшує тривалість больового 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.

Після перорального застосування валацикловіру 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

10-37 мкмоль (2,2-8,3 мкг/мл) і настає через 1-2 години після прийому. Максимальна концентрація валацикловіру у плазмі крові настає в середньому через 30-100 хвилин після прийому і через 3 години валацикловір у плазмі крові не визначається.

Вальтровір не метаболізується ферментами цитохрому P450.

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

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

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

У реципієнтів трансплантатів органів, які отримували валацикловір у дозі 2000 мг 4 рази/добу, максимальна концентрація ацикловіру відповідає або перевищує таку у здорових добровольців, які отримували таку ж дозу препарату, а добові показники площі під кривою «концентрація-час» були значно більшими.

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*);
- превентивне лікування рецидивів інфекцій шкіри і слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи генітальний герпес;
- зниження ризику передачі вірусу від хворих на генітальний герпес (при застосуванні валацикловіру в якості супресивної терапії у комбінації з дотриманням правил безпечного сексу);
- лікування оперізувального герпесу;
- профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації органів.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Ацикловір виводиться переважно у незмінному стані із сечю шляхом активної каналцевої секреції. Будь-які препарати, що призначаються одночасно і мають вплив на цей механізм виведення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові після застосування валацикловіру. Після прийому валацикловіру у дозі 1 г одночасно з циметидином та пробенецидом, 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 (4 г і більше на добу), слід бути обережними при одночасному призначенні з ліками, що конкурують з ацикловіром за шляхи виведення, оскільки це може призводити до збільшення рівня у плазмі крові одного або обох препаратів та їх метаболітів. При одночасному застосуванні з мікофенолату мофетиллом (імуносупресорним препаратом, що застосовується після пересадки органів) підвищується рівень у плазмі крові ацикловіру та неактивного метаболіту мікофенолату мофетилу.

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

Особливості застосування.

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

Застосування пацієнтам при порушеній функції нирок та хворим літнього віку

Ацикловір виводиться нирками, і тому дозу валацикловіру для хворих із порушеннями функції нирок слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворі літнього віку мають знижену функцію нирок і потребують корекції дози. У пацієнтів з порушеннями функції нирок та у хворих літнього віку підвищується ризик розвитку неврологічних ускладнень. Таким пацієнтам необхідний ретельний нагляд для виявлення цих ефектів. Такі реакції є у більшості випадків оборотними після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування більш високих доз валацикловіру при печінковій недостатності та трансплантації печінки

Щодо застосування більш високих доз валацикловіру (4 мг і більше на добу) для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки даних немає, тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози валацикловіру таким хворим. Спеціальні дослідження щодо застосування валацикловіру при трансплантації печінки не проводились; однак є інформація, що профілактика за допомогою високих доз ацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювань, спричинених цитомегаловірусом.

Застосування при лікуванні оперізувального герпесу

При лікуванні хворих, особливо з ослабленим імунітетом, необхідно уважно стежити за клінічною відповіддю. Якщо відповідь на лікування недостатня, рекомендується застосування внутрішньовенної противірусної терапії. Пацієнтів з ускладненим оперізувальним герпесом, наприклад з ураженням вісцеральних органів, дисемінацією вірусу, моторною нейропатією, енцефалітом та цереброваскулярними порушеннями слід лікувати внутрішньовенними противірусними лікарськими засобами.

Крім того, хворим з ослабленим імунітетом, у яких спостерігаються герпетичні ураження очей або мають високий ризик дисемінації та ураження вісцеральних органів, необхідно лікуватися внутрішньовенними противірусними засобами.

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 рекомендується додержання хворими правил безпечного сексу.

Застосування при цитомегаловірусній інфекції

Інформація щодо ефективності препарату, отримана при лікуванні хворих з високим ризиком цитомегаловірусної інфекції з метою профілактики після трансплантації органів, показала, що валацикловір слід застосовувати цим пацієнтам, якщо з метою безпеки

припинено застосування валганцикловіру або ганцикловіру. Застосування високих доз валацикловіру, необхідне для профілактики цитомегаловірусної інфекції, може спричинити частіше виникнення побічних реакцій, включаючи порушення з боку нервової системи, порівняно із застосуванням нижчих доз, які застосовуються при інших показаннях. Необхідно уважно стежити за функцією нирок пацієнтів та проводити відповідну корекцію доз препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Дані про наявність впливу валацикловіру на фертильність відсутні, але клінічно це не підтверджено. Однак є інформація, що після 6 місяців щоденного застосування ацикловіру в дозі від 400 мг до 1 г змін у кількості, морфології і рухливості сперматозоїдів не спостерігалось.

Вагітність.

Дані про застосування валацикловіру в період вагітності обмежені. Валацикловір при лікуванні вагітних можна застосовувати тільки коли потенційна користь від лікування матері перевищує можливий ризик для плоду. Існують дані про клінічні спостереження за жінками в I триместрі вагітності, які свідчать про відсутність збільшення частоти виникнення вроджених дефектів у новонароджених серед вагітних, які приймали ацикловір, порівняно із загальною популяцією таких пацієнтів. Однак достовірного й остаточного висновку щодо безпеки застосування валацикловіру вагітними зробити не можна.

Годування груддю.

Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, проникає в грудне молоко. Співвідношення між концентрацією ацикловіру в грудному молоці та плазмі крові матері становить від 1,4 до 2,6 (в середньому 2,2). Середня концентрація ацикловіру в грудному молоці становить 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 отримує дозу ацикловіру приблизно 0,61 мкг/кг на добу. Період напіввиведення ацикловіру з грудного молока аналогічний такому з плазми крові. Незмінений валацикловір у плазмі крові матері, грудному молоці або сечі дитини не визначається.

Призначати валацикловір жінкам в період грудного вигодовування слід з обережністю, тільки в випадках клінічної необхідності. Однак ацикловір застосовують для лікування новонароджених з інфекціями, викликаними вірусом простого герпесу, шляхом внутрішньовенного введення у дозах 30 мг/кг на добу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. На даний момент таких повідомлень немає. 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 валацикловіру.

Спосіб застосування та дози.

Лікування оперізувального герпесу: дорослим призначати по 1000 мг (2 таблетки) препарату 3 рази на добу, протягом 7 днів.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Хворі з нормальним імунітетом (дорослі): 500 мг (1 таблетка) препарату 2 рази на добу.

У випадках виникнення рецидивів лікування має тривати 3 або 5 днів. При первинному перебігу, який може бути більш тяжким, лікування необхідно продовжити з 5 до 10 днів. Лікування слід розпочинати 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 може попередити

розвиток уражень при рецидивах інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, за умови початку лікування одразу ж після появи перших симптомів захворювання.

Як альтернатива, для лікування лабіального герпесу (губної лихоманки) ефективною дозою валацикловіру є 2000 мг (4 таблетки) 2 рази на добу протягом 1 дня. Другу дозу слід застосувати приблизно через 12 годин (не раніше ніж через 6 годин) після першої дози. При такому режимі дозування термін лікування має тривати не більше 1 дня, оскільки триваліше застосування не збільшує клінічну ефективність лікування. Лікування слід розпочинати при появі перших ранніх симптомів лабіального герпесу (відчуття пощипування, свербіж або печіння у ділянці губ).

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

- хворим з нормальним імунітетом (дорослі) призначати 500 мг (1 таблетка) препарату 1 раз на добу;

- хворим з імунодефіцитом (дорослі) призначати дозу 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу.

Дорослим гетеросексуалам з нормальним імунітетом, які мають 9 або менше загострень на рік, валацикловір призначати інфікованому партнеру у дозі 500 мг 1 раз на добу.

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

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювання

Дорослі та діти віком від 12 років: валацикловір призначати у дозі 2000 мг (4 таблетки) 4 рази на добу, якомога раніше після трансплантації. При нирковій недостатності дози слід зменшувати (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 і наведений у таблиці.

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза валацикловіру
<i>Herpes zoster</i> (лікування) дорослих хворих з нормальним імунітетом та хворих з імунодефіцитом	50 і більше 30-49 10-29 менше 10	1г 3 рази на добу 1 г 2 рази на добу 1 г 1 раз на добу 500 мг 1 раз на добу
<i>Herpes simplex</i> (лікування) дорослі хворі з нормальним імунітетом	30 і більше менше 30	500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз на добу
<i>Herpes labialis</i> (лікування) дорослі хворі з нормальним імунітетом	50 і більше 30-49 10-29 менше 10	2 г 2 рази на добу 1 г 2 рази на добу 500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз
<i>Herpes simplex</i> (запобігання)		
дорослі хворі з нормальним імунітетом	30 і більше менше 30	500 мг 1 раз на добу 250 мг 1 раз на добу*
дорослі хворі з імунодефіцитом	30 і більше менше 30	500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз на добу

Профілактика цитомегаловірусної інфекції	75 і більше	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
	Менше 10 або діаліз	1,5 г 1 раз на добу

* – застосовувати таблетки з відповідним дозуванням або інші лікарські форми валацикловіру.

Пацієнтам, які знаходяться на інтермітуючому гемодіалізі, рекомендується застосовувати ті ж дози валацикловіру, що і пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Дози необхідно призначати після проведення гемодіалізу.

Кліренс креатиніну необхідно постійно контролювати, особливо у періоди, коли функція нирок може швидко змінюватися, наприклад, одразу після трансплантації. Відповідно слід змінювати дозу валацикловіру.

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 портальної гіпертензії) свідчать про відсутність потреби змінювати дозування, однак інформація про це обмежена. Про застосування вищих доз (4000 мг і більше) на добу див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти літнього віку

Для уникнення можливих порушень функції нирок доза валацикловіру потребує корегування (див. «Дозування при порушеній функції нирок»).

Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Симптоми. Можливі нудота, блювання, розвиток гострої ниркової недостатності, неврологічних симптомів (включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, агітацію, зниження розумових здібностей та кому). 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.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями лікарського засобу є головний біль та нудота. Серед більш серйозних побічних реакцій зазначені повідомлення про тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру/гемолітичний уремичний синдром, гостру ниркову недостатність та неврологічні порушення.

Побічні реакції класифіковані за органами і системами.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей, збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, конвульсії, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені симптоми є у більшості випадків оборотними і спостерігаються головним чином у хворих з нирковою недостатністю або з іншими факторами схильності (див. розділ «Особливості застосування»). У хворих після трансплантації органів, які отримують

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

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія. Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.

З боку імунної системи: анафілаксія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини: задишка.

З боку травного тракту: нудота, дискомфорт у животі, блювання, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: оборотне збільшення показників печінкових тестів. Періодично це описується як гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, включаючи явища фотосенсибілізації; свербіж; кропив'янка; ангіоневротичний набряк.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, біль у нирках, гематурія (часто асоційована з іншими порушеннями функції нирок).

Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю.

Повідомлялося про утворення преципітатів ацикловіру у каналцях нирок. Під час лікування слід забезпечити адекватний рівень прийому рідини (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші: мікроангіопатична гемолітична анемія та тромбоцитопенія (іноді у комбінації) у тяжких хворих з імунодефіцитом, особливо у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-хвороби, які отримували високі дози (8000 мг на добу) валацикловіру протягом тривалого часу. Ці ж явища трапляються у пацієнтів з такими ж захворюваннями, але які не отримували лікування валацикловіром.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. 1 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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