

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВАЛАВІР®
(VALAVIR)

Склад:

діюча речовина: valaciclovir;

1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду 556 мг в перерахуванні на валацикловір 100 % безводну речовину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (101), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат; склад оболонки: Serifilm 050 (метилгідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, ацетильовані (або ацетати складних ефірів) моно- та дигліцериди), кандурин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати прямої дії. Код АТС J05A B11.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування оперізуючого герпесу (*herpes zoster*).
- Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес.
- Лікування лабіального герпесу (губної пропасниці).
- 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 Валавір® як супресивна терапія за умов дотримання правил безпечного сексу.
- Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювань після трансплантації органів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату та до ацикловіру.

Спосіб застосування та дози.

Лікування оперізуючого герпесу: 1 000 мг (2 таблетки) Валавіру® 3 рази на день, протягом 7 днів.

Лікування інфекцій, що спричинені вірусом простого герпесу: 500 мг (1 таблетка) Валавіру® 2 рази на день. Курс лікування рецидивних випадків – 3 або 5 днів. При первинному перебігу захворювання, яке може бути тяжким, лікування треба продовжити з 5 до 10 днів. Лікування слід починати якомога раніше. При рецидивах інфекції бажано застосувати препарат у продромальному періоді або одразу ж після появи перших симптомів. Валавір® може попередити розвиток уражень при рецидивах інфекцій, якщо лікування розпочато одразу ж після появи перших симптомів захворювання.

Альтернативно для лікування лабіального герпесу ефективною дозою Валавіру® 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 прийому першої дози. При такому режимі дозування термін лікування повинен бути не більше 1 дня, оскільки більш тривале застосування не збільшує клінічну ефективність лікування.

Лікування слід починати при появі перших ранніх симптомів лабіального герпесу (відчуття пощипування, свербіж або печіння у ділянці губ).

Супресія рецидивів інфекції, що спричинені вірусом простого герпесу:

- хворим з нормальним імунітетом призначають 500 мг (1 таблетка) Валавіру® 1 раз на день;
- хворим з імунodefіцитом призначають 500 мг (1 таблетка) 2 рази на день.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу.

Дорослим гетеросексуалам з нормальним імунітетом, які мають до 9 загострень на рік, Валавір® призначають у дозі 500 мг 1 раз на день.

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

Профілактика цитомегаловірусної інфекції.

Дорослим та підліткам віком від 12 років Валавір® призначають у дозі 2 000 мг (4 таблетки) 4 рази на день якомога раніше після трансплантації. При нирковій недостатності дозу зменшують. Тривалість лікування становить зазвичай 90 днів, але може бути продовжена для пацієнтів з високим ступенем ризику.

Дозування при порушеннях функцій нирок. Необхідно обережно призначати валацикловір хворим з порушеннями функцій нирок. Обов'язково слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Режим дозування залежить від кліренсу креатиніну та показань.

Лікування та профілактика інфекцій, що спричинені вірусом Herpes zoster та вірусом простого герпесу.

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза Валавіру®
<i>Herpes zoster</i>	15-30	1000 мг 2 рази на день
	Менше 15	1000 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> (профілактика)		
- нормальний імунітет	Менше 15	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

* Застосовують препарат у відповідному дозуванні.

Пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, рекомендується застосовувати ті ж дози Валавіру®, що і пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Дозу потрібно призначати після проведення гемодіалізу.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції

Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза Валавіру®
75 та більше	2000 мг 4 рази на день
Від 50 до 75	1500 мг 4 рази на день
Від 25 до 50	1500 мг 3 рази на день
Від 10 до 25	1500 мг 2 рази на день
Менше 10 або діаліз	1500 мг 1 раз на день

Пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, Валавір® 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 Валавіру®.

Дозування при порушеннях функцій печінки. Змінювати дозу хворим з легким або помірним ступенем цирозу немає потреби (синтезуюча функція печінки збережена). Клінічний досвід застосування препарату при пізніх стадіях цирозу (з порушенням синтезуючої функції печінки та наявністю ознак портального блоку) обмежений, але показники фармакокінетики свідчать про відсутність потреби змінювати дозування. Даних про застосування вищих доз (4 000 мг і більше на день) немає.

Хворі літнього віку. Доза Валавіру® потребує корекції, щоб уникнути можливих порушень функції нирок. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Побічні реакції.

За частотою виникнення побічні реакції розподілені 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 ($< 1/10\ 000$).

Нервова система та психічні розлади: часто – головний біль; рідко – запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей; дуже рідко – збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, конвульсії, енцефалопатія, кома.

Шлунково-кишковий тракт: часто – нудота; рідко – дискомфорт у животі, блювання, діарея.

Гепатобіліарна система: дуже рідко – оборотне збільшення рівня печінкових тестів. Періодично це описують як гепатит.

Кров і лімфатична система: дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія. Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.

Імунна система: дуже рідко – анафілаксія.

Дихальна система та органи грудної порожнини: нечасто – задишка.

Шкіра та підшкірні тканини: нечасто – висипання, 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 ділянці нирок. Біль у ділянці нирок 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-інфекції, які отримували високі дози (8 000 мг на день) валацикловіру протягом тривалого часу. Ці явища були помічені у пацієнтів з такими ж захворюваннями, але які не лікувались валацикловіром.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, розвиток гострої ниркової недостатності та неврологічних симптомів, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ажитацію, втрату свідомості та кому.

Лікування: симптоматичне, гемодіаліз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Валавіру® у період вагітності або годування груддю можливе, якщо потенційна користь від лікування перевищує можливий ризик для плода/дитини.

Діти. Досвіду застосування препарату дітям немає, тому не рекомендується призначати препарат цій віковій категорії пацієнтів.

Для профілактики цитомегаловірусної інфекції препарат застосовують дітям віком від 12 років.

Особливості застосування.

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

Застосування при порушеннях функцій нирок і хворим літнього віку. Валацикловір виводиться нирками, тому дозу слід зменшити хворим з порушеннями функцій нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворі літнього віку мають знижену функцію нирок і потребують корекції дози. У пацієнтів із порушеннями функцій нирок і у хворих літнього віку підвищується ризик розвитку неврологічних ускладнень, тому вони підлягають ретельному медичному нагляду. Вищенаведені реакції, в більшості випадків після припинення лікування, є оборотними.

Даних щодо застосування більш високих доз (4 мг і більше на добу) Валавіру® при печінковій недостатності та трансплантації печінки немає. Тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози Валавіру® таким хворим. Було встановлено, що профілактика за допомогою високих доз валацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювань, 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 Валавіром® рекомендується, щоб хворі дотримувались правил безпечного сексу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Немає даних про негативний вплив на швидкість психомоторних реакцій, але слід враховувати клінічний стан пацієнта та можливі побічні ефекти під час застосування препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Валацикловір виводиться із сечею за рахунок активної каналцевої секреції, тому інші лікарські засоби, які конкурують за цей механізм виведення, здатні підвищувати концентрацію, призводити до збільшення рівня в плазмі одного або обох препаратів та їх метаболітів. Циметидин, пробенецид дещо знижують нирковий кліренс ацикловіру, проте немає потреби в корекції дози препарату.

При одночасному застосуванні з мікофенолату мофетиллом (імуносупресивним препаратом, що застосовується після пересадки органів) підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту мікофенолату мофетилу в плазмі.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Валацикловір – L-валіновий ефір ацикловіру, що є аналогом пуринового (гуанін) нуклеозиду. В печінці за допомогою валацикловіргідролази валацикловір перетворюється в ацикловір і валін. Ацикловір — специфічний інгібітор 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. Активною формою ацикловіру є ацикловіру трифосфат, який утворюється шляхом фосфорилування за участю клітинних кіназ (вірусна тимідинкіназа (ТК)). Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність. Ацикловіру трифосфат конкурентно інгібує вірусну ДНК-полімеразу та інкорпорується у вірусну ДНК.

Резистентність зумовлена дефіцитом тимідинкінази-вірусу, що призводить до надмірного розповсюдження вірусу в організмі господаря. Іноді зниження чутливості до ацикловіру зумовлене появою штамів вірусу з порушеною структурою вірусної ТК або ДНК-полімерази.

У хворих з нормальним імунітетом вірус зі зниженою чутливістю до ацикловіру зустрічається винятково рідко і іноді виявляється лише у хворих з тяжким порушенням імунітету.

Фармакокінетика. Валацикловір добре всмоктується, швидко та майже повністю перетворюється на ацикловір і валін. Біодоступність ацикловіру при прийомі 1 г валацикловіру становить 54 % незалежно від прийому їжі. Середня пікова концентрація ацикловіру становить 10 – 37 мкмоль (2,2 – 8,3 мкг/мл) після застосування одноразової дози 250 – 2000 мг через 1-2 години після застосування. Пікова концентрація валацикловіру в плазмі становить всього 4 % від концентрації ацикловіру і настає в середньому через 30-100 хвилин, а через 3 години зменшується до 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 становить приблизно 3 години, у хворих з термінальною стадією ниркової недостатності приблизно – 14 годин. Валацикловір виводиться із сечею, головним чином у вигляді ацикловіру (більше 80 % дози) та його метаболіту 9-карбоксиметоксиметилгуаніну.

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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки довгастої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою, вкриті плівковою перламутровою оболонкою, майже білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 таблеток у блістері, по 7 блістерів, вкладених у пачку.

По 10 таблеток у блістері, вкладеному в пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.