МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001723-110917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВАЛВИР

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ВАЛВИР

Международное непатентованное наименование (МНН): валацикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: валацикловира гидрохлорида гидрат 611,70 мг или 1223,40 мг, соответствующий 500 мг или 1000 мг валацикловира;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 59,60/119,20 мг, повидон-К30 24,50/49,00 мг, магния стеарат 4,20/8,40 мг;

пленочное покрытие: Опадрай белый Y-5-7068 (гипромеллоза 3cP 7,35/14,70 мг, гипролоза 6,30/12,60 мг, титана диоксид 4,20/8,40 мг, макрогол/ПЭГ 400 2,10/4,20 мг, гипромеллоза 50cP 1,05/2,10 мг) - 21/42 мг.

Описание

Таблетки 500 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с маркировкой VC2 с одной стороны.

Таблетки 1000 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с маркировкой VC3 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

КОД АТХ: J05AB11

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия

Валацикловир является противовирусным средством, представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида (гуанина).

В организме человека валацикловир быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин предположительно под воздействием фермента валацикловиргидролазы.

Ацикловир является специфическим ингибитором вирусов герпеса с активностью in vitro против вирусов простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, варицелла-зостер вируса (ВЗВ) (Varicella zoster virus), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека типа 6. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму - ацикловиртрифосфат.

Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует только в пораженных вирусом клетках. Частично селективность фосфорилирования поддерживается у цитомегаловируса опосредованно через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Эта необходимость активации ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами.

Ацикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

Резистентность к ацикловиру обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. В редких случаях снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

По результатам обширного исследования штаммов ВПГ и ВЗВ, отобранных у пациентов, получавших терапию ацикловиром или применявших его в целях профилактики, установлено, что вирусы с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются

крайне редко, но могут быть обнаружены в редких случаях у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, реципиентов трансплантата костного мозга или органа, пациентов получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, и у ВИЧ-инфицированных.

Валацикловир способствует купированию болевого синдрома: уменьшает его продолжительность и сокращает процент больных с болями, вызванными опоясывающим герпесом, включая острую постгерпетическую невралгию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение, вероятно, осуществляется ферментом печени валацикловиргидралазой.

При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не снижается от приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не является дозозависимой. Скорость и степень всасывания уменьшаются с увеличением дозы, приводя к менее пропорциональному увеличению максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) по сравнению с терапевтическим диапазоном доз и снижению биодоступности при дозах выше 500 мг.

Таблица 1. Результаты оценки фармакокинетики ацикловира при приеме однократных доз валацикловира от 250 мг до 2000 мг здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени

Фармакокинетические параметры ацикловира		**250 мг (N=15)**	**500 мг (N=15)**	**1000 мг (N=15)**	**2000 мг (N=8)**
C_{max}	мкмоль/л	9.78±1.71	15.0±4.23	23.1±8.53	36.9±6.36
	мкг/мл	2.20±0.38	3.37±0.95	5.20±1.92	8.30±1.43
T_{max}	часы (ч)	0.75 (0.75-1.5)	1.0 (0.75-2.5)	2.0 (0.75-3.0)	2.0 (1.5-3.0)
AUC	ч×мкмоль/л	24,4±3,65	49.3±7.77	83,9±20,1	131±28,3
	ч×мкг/мл	5,50±0,82	11,1±1,75	18,9±4,51	29,5±6,36

C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови;

T_{max} - время до достижения максимальной концентрации в плазме крови;

AUC - площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время". Значения C_{max} и AUC отражают среднее стандартное отклонение.

Значения для T_{max} отражают медианное значение и диапазон значений.

Максимальная концентрация валацикловира в плазме крови составляет лишь 4% от концентрации ацикловира, медиана времени ее достижения составляет от 30 до 100 мин после приема препарата. Через 3 ч после приема препарата концентрация валацикловира достигает уровня количественного определения или ниже.

Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после однократного и многократного приема. ВЗВ и ВПГ значительно не изменяют фармакокинетику валацикловира и ацикловира после приема валацикловира внутрь.

Распределение

Степень связывания валацикловира с белками плазмы крови очень низкая (15%). Степень проникновения в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) определяется как соотношение AUC в ЦСЖ к AUC в плазме крови и составляет около 25% для ацикловира и метаболита 8-гидроксиацикловира (8-OH-ACV); около 2.5% для метаболита 9-(карбоксиметокси)метил-гуанина (CMMG).

Метаболизм

После приема внутрь валацикловир превращается в ацикловир и L-валин посредством пресистемного метаболизма в кишечнике и/или печеночного метаболизма. Ацикловир превращается в малые метаболиты: CMMG под воздействием этилового спирта и альдегиддегидрогеуазы; 8-OH-ACV под воздействием альдегидоксидазы. Примерно 88% от общего совокупного воздействия на плазму крови приходится на ацикловир, 11% - CMMG и 1 % - на 8-OH-ACV. Валацикловир и ацикловир не метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек полувыведения ацикловира из плазмы крови после однократного или многократного приема валацикловира составляет около 3 ч. Менее 1% от принятой дозы валацикловира выводится почками в неизмененном виде. Валаникловир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80% от принятой дозы) и метаболита ацикловира — CMMG

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. Выведение ацикловира коррелирует с функцией почек, экспозиция ацикловира увеличивается с увеличением степени тяжести почечной

недостаточности. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности средний $T_{1/2}$ ацикловира после применения валацикловира составляет около 14 ч по сравнению с примерно 3 ч при нормальной функции почек.

Экспозиция ацикловира и его метаболитов CMMG и 8-OH-ACV в плазме крови и ЦСЖ оценивались в стабильном состоянии после многократного приема валацикловира у 6 пациентов с нормальной функцией почек (средний клиренс креатинина 111 мл/мин, диапазон 91-144 мл/мин), получавших 2000 мг каждые 6 ч, и у 3 пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (средний клиренс креатинина 26 мл/мин, диапазон 17-31 мл/мин), получавших 1500 мг каждые 12 ч. При тяжелой степени почечной недостаточности по сравнению с нормальной функцией почек в плазме крови, так же как и в ЦСЖ, концентрации ацикловира, CMMG и 8-OH-ACV были в 2, 4 и 5-6 раз выше соответственно. Не было различия в степени проникновения ацикловира в ЦСЖ (определялась как соотношение AUC в ЦСЖ к AUC в плазме крови), CMMG или 8-GH-ACV между двумя популяциями с тяжелой степенью почечной недостаточности и нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени.

Фармакокинетические данные показывают, что у пациентов с печеночной недостаточностью снижается скорость превращения валацикловира в ацикловир, но не степень данного превращения. Период полувыведения ацикловира не зависит от функции печени.

Беременность.

В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира на поздних сроках беременности установлено увеличение значения суточной AUC в стабильном состоянии при ежедневном приеме валацикловира в дозе 1000 мг в сутки, которая примерно в 2 раза превышала AUC при приеме внутрь ацикловира в дозе 1200 мг в сутки.

ВИЧ-инфекция.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией распределение и фармакокинетические характеристики ацикловира после перорального приема одной или нескольких доз 1000 мг или 2000 мг валацикловира остаются неизменными по сравнению со здоровым добровольцами.

Трансплантация органов.

Максимальная концентрация ацикловира у пациентов после трансплантации органов, получавших 2000 мг валацикловира 4 раза/сут была сопоставима или выше максимальной концентрации, наблюдаемой у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу.

Установленные суточные значения AUC могут быть охарактеризованы как заметно более высокие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

— лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Herpes genitalis), а также лабиальный герпес (Herpes labialis);

— профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес, в том числе у взрослых с иммунодефицитом;

— профилактика инфекций, вызванных цитомегаловирусом (ЦМВ), и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов.

Взрослые

— лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster) и офтальмического опоясывающего герпеса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата;

— детский возраст до 12 лет;

— детский возраст до 18 лет при лечении опоясывающего герпеса и офтальмического опоясывающего герпеса.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

В исследованиях на животных валацикловир не оказывал влияния на фертильность. Тем не менее, применение высоких доз ацикловира при парентеральном введении вызывало тестикулярные эффекты у крыс и собак.

Исследования влияния валацикловира на фертильность у людей не проводились. Однако не было зарегистрировано изменений в количестве, подвижности и морфологии сперматозоидов у 20 пациентов через 6 месяцев ежедневного применения валацикловира в дозах от 400 мг до 1000 мг.

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении препарата Валвир при беременности. Препарат следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В регистрах беременных были задокументированы исходы беременности у женщин, принимавших препарат валацикловир или другие препараты, содержащие ацикловир (ацикловир является активным метаболитом валацикловира), 111 и 1246 наблюдений, соответственно (из которых 29 и 756 принимали препараты в I триместре беременности), представляли собой исходы беременности, зарегистрированные проспективно. Анализ данных, представленных в регистре беременных, подвергавшихся воздействию ацикловира, не выявил увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией, ни по одному из пороков развития не выявлено специфичности или закономерности, указывающих на общую причину. Поскольку в регистр беременных было включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир во время беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности применения валацикловира при беременности сделать нельзя.

Период грудного вскармливания

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. После приема валацикловира в дозе 500 мг внутрь C_{max} в грудном молоке в 0.5-2.3 раза (в среднем в 1.4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Соотношение значений AUC ацикловира в грудном молоке к AUC в сыворотке крови матери варьировались от 1.4 до 2.6 (среднее значение 2.2).

Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляло 2.24 мкг/мл (9.95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира в дозе 500 мг 2 раза/сут дети, находящиеся на грудном вскармливании, подвергаются такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0.61 мг/кг/сут. Период полувыведения ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови.

Валацикловир в неизмененном виде не определялся в плазме крови матери, грудном молоке или моче ребенка. Препараты валацикловира следует назначать с осторожностью женщинам в период грудного вскармливания. Тем не менее, ацикловир для в/в введения применяется для лечения ВПГ у младенцев в дозе 30 мг/кг/сут.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Валвир можно принимать вне зависимости от приема пищи, таблетки следует запивать водой.

Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Herpes genitalis), а также лабиальный герпес (Herpes labialis)

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. В случае первичного герпеса, который может протекать в более тяжелой форме, лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ наиболее верным считается, назначение препарата Валвир в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Применение валацикловира может предотвратить развитие поражения, если его применять при первых признаках симптомах рецидива, вызванного ВПГ.

В качестве альтернативного лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Валвир в дозе 2000 мг 2 раза в сутки в течение 1 суток. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не раньше, чем через 6 часов) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения не должна превышать 1 сутки, т.к. превышение продолжительности этого курса лечения не приводит к дополнительной клинической пользе.

Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес, в том числе. у взрослых с иммунодефицитом

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

У иммунокомпетентных пациентов рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Через 6-12 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии.

Взрослые с иммунодефицитом

У взрослых пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 6-12 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии.

Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов

Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Рекомендуемая доза составляет 2000 мг 4 раза в сутки, назначается как можно раньше, после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность лечения обычно составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster) и офтальмичеекого опоясывающего герпеса

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Особые группы пациентов

Дети

Эффективность лечения препаратом Валвир у детей не исследовали.

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать возможное нарушение функции почек у пациентов пожилого возраста, доза препарата Валвир должна быть соответствующим образом скорректирована. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу препарата Валвир рекомендуется уменьшать у пациентов с **выраженным нарушением функции почек** (см. режим дозирования в Таблице 2). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Валвир для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек

Показания	**Клиренс креатинина, мл/мин**	**Доза препарата Валвир**
Опоясывающий герпес и офтальмический опоясывающий герпес у иммунокомпетентных взрослых (лечение)	не менее 50	1000 мг 3 раза в сутки
	от 30 до 49	1000 мг 2 раза в сутки
	от 10 до 29	1000 мг 1 раз в

		сутки
	менее 10	500 мг 1 раз в сутки
ВПГ (лечение)		
Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 30	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Лабиальный герпес у иммунонекомпетентных взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет(лечение)	не менее 50	2000 мг 2 раза в сутки
	от 30 до 49	1000 мг 2 раза в сутки
	от 10 до 29	500 мг 2 раза в сутки
	менее 10	500 мг 1 раз в сутки
ВПГ (профилактика (супрессия))		
Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 30	500 мг 1 раз в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в двое суток
Взрослые с иммунодефицитом	не менее 30	500 мг 2 раз в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 до	не менее 75	2000 мг 4 раза в сутки

18 лет	от 50 до 75	1500 мг 4 раза в сутки
	от 25 до 50	1500 мг 3 раза в сутки
	от 10 до 25	1500 мг 2 раза в сутки
	менее 10 или у пациентов на гемодиализе	1500 мг 1 раз в сутки

Дополнительная информация для показания: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Herpes genitalis), а также лабиальный герпес (Herpes labialis)

Опыт применения препарата Валвир у **детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м^2** отсутствует.

Дополнительная информация для показания: профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов

Необходимо часто определять КК, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза препарата Валвир корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Дополнительная информации для показания: лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster) и офтальмического опоясывающего герпеса

Препарат Валвир следует применять после гемодиализа у пациентов, которым проводят периодический гемодиализ.

Пациенты с нарушением функции печени

На основании исследования с применением однократной дозы валацикловира 1000 мг у **взрослых пациентов с циррозом печени легкой или средней степени тяжести (при сохраненной синтетической функции печени)** коррекции дозы препарата Валвир не требуется.

Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с **тяжелой степенью нарушения функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов**также не свидетельствуют о

необходимости коррекции дозы препарата Валвир, однако клинический опыт при данных патологиях ограничен.

Информация о дозах более 4000 мг в сутки для пациентов с инфекциями, вызванными ВПГ и ЦМВ, указана в разделе "Особые указания".

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения, которая определена следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<10 000).

Данные клинических исследований

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

Со стороны системы крови и органов кроветворения: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения. В основном, лейкопения наблюдалась у больных со сниженным иммунитетом.

Со стороны иммунной системы: очень редко - анафилаксия.

Со стороны нервной системы и психики: редко - головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания; очень редко - ажитация, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома. Перечисленные выше симптомы, в основном, обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У взрослых пациентов с трансплантированным органом, получающих высокие дозы (8 г в день) валацикловира для профилактики ЦМВ-инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Со стороны дыхательной системы и органов средостения: нечасто - одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - обратимые нарушения функциональных печеночных проб, которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - высыпания, включая проявления фоточувствительности; редко - зуд; очень редко - крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия (часто связанная с другими нарушениями со стороны почек); редко - нарушение функции почек; очень редко - острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек. Сообщалось о случаях осаждения кристаллов ацикловира в просвете почечных канальцев. Необходимо соблюдать адекватный питьевой режим во время лечения.

Прочие: у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получающих высокие дозы валацикловира (8 г ежедневно) в течение длительного периода времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации). Подобные осложнения были отмечены у пациентов с теми же основным и/или сопутствующими заболеваниями, но не получающих валацикловир.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данных по передозировке валацикловиром недостаточно.

Симптомы: Однократный прием сверхдозы ацикловира до 20 г, которая частично абсорбировалась из ЖКТ, не сопровождался токсическим действием препарата. При приеме внутрь в течение нескольких дней сверхвысоких доз ацикловира развивались тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания; при в/в введении — повышение концентрации сывороточного креатинина, развитие почечной недостаточности, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги, кома.

Лечение: больные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает удаление ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой валацикловиром.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Клинически значимые взаимодействия не установлены.

Ацикловир выводится почками, в основном, в неизмененном виде посредством активной почечной секреции. Сочетанное применение лекарственных средств с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме.

После назначения валацикловира в дозе 1000 мг и препаратов циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, наблюдается увеличение AUC ацикловира и, таким образом, снижается почечный клиренс ацикловира. Тем не менее, ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекция дозы валацикловира не требуется.

При лечении лабиального герпеса, профилактике и лечении заболеваний, вызванных ЦМВ, необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4000 мг в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь выведения, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме крови концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила (иммунодепрессант, применяемый у пациентов после трансплантации органов) при одновременном применении этих препаратов.

Одновременное применение валацикловира с нефротоксичными препаратами, в том числе. аминогликозидами, органическими соединениями платины, йодированным контрастным веществом, метотрексатом, пентамидином, фоскарнетом, циклоспорином и такролимусом, должно проводиться с осторожностью, особенно у пациентов с нарушением функции почек, и требует регулярного мониторинга функции почек.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гидратация

У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватный водно-электролитный баланс.

Применение у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста

Поскольку ацикловир выводится почками, необходимо уменьшить дозу препарата Валвир у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться нарушение функции ночек, поэтому следует рассмотреть уменьшение дозы для этой группы пациентов. Как пациенты пожилого возраста, так и пациенты с нарушением функции почек входят в группу повышенного риска развития неврологических осложнений, таким пациентам необходимо обеспечить тщательный врачебный контроль. Как правило, эти реакции в основном носят обратимый характер в случае отмены препарата.

Лечение лабиального герпеса и профилактика ЦМВ инфекций и заболеваний

Применение высоких доз препарата Валвир при нарушении функций печени и после пересадки печени. Нет данных о применении препарата Валвир в высоких дозах (4000 мг в сутки и выше) у пациентов с заболеванием печени, поэтому таким пациентам высокие дозы препарата Валвир должны назначаться с осторожностью. Специальные исследования по изучению действия препарата Валвир при пересадке печени не проводились. Однако было установлено, что профилактическое назначение ацикловира в высоких дозах уменьшает проявления ЦМВ-инфекции и заболевания.

Использование при генитальном герпесе

Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов при наличии симптомов, даже если лечение противовирусным препаратом Валвир уже было начато. Супрессивная терапия препаратом Валвир снижает риск передачи генитального герпеса, но полностью не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валвир рекомендуется в сочетании с надежными средствами барьерной контрацепции.

Использование в педиатрии

Опыт клинического применения препарата у детей отсутствует.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Следует соблюдать осторожность в случае развития побочных реакций, влияющих на скорость психомоторных реакций.

Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль побочных реакций валацикловира при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг и 1000 мг.

Таблетки 500 мг: по 10 или 14 таблеток в блистеры из ПВХ/Алюминиевая фольга. По 1 блистеру (по 10 таблеток) или по 3 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки 1000 мг: по 7 таблеток в блистеры из ПВХ/Алюминиевая фольга. По 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «АКТАВИС», Рейкьявикурвегур 78, ИС-220 Хафнарфьердур, Исландия.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Актавис Групп ПТС ехф.», Рейкьявикурвегур 76-78, 220 Хафнарфьердур, Исландия

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Актавис»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Руководитель группы по регистрации
ООО «Актавис» Ноина С. В.