

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ВАЛТРЕКС / VALTREX**

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Валтрекс

Международное непатентованное название: валациклоvir

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: валацикловира гидрохлорид 556 мг (в пересчете на валациклоvir 500 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон-К90, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Оболочка плёночная: Опадрай YS-1-18043 (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат-80).

Полировка: воск карнаубский.

Чернила для печати: бриллиантовый голубой 5312 (FT 203) (этанол (95%), пропиленгликоль, шеллак, краситель бриллиантовый голубой (E133), натрия лактат, диметикон).

Описание: белые продолговатые двояковыпуклые таблетки без риски, на одной стороне голубыми чернилами нанесена надпись GX CF1. Ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: [J05AB11]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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

В организме человека валациклоvir быстро и полностью превращается в ациклоvir и валин под воздействием фермента валациклоvirгидролазы. Ациклоvir обладает *in*

in vitro специфической ингибирующей активностью против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ - варицелла-зостер вирус, *Varicella zoster virus*), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. 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 в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у цитомегаловируса и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация 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.

У пациентов с сохраненным иммунитетом ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валакловиру встречаются крайне редко, но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда 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.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь валакловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени валакловиргидралазой. После однократного приема валаккловира в дозе 250-2000 мг средняя максимальная концентрация ацикловира в плазме у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек

составляет 10-37 мкмоль/л (2,2-8,3 мкг/мл), а среднее время достижения максимальной концентрации 1-2 часа. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира равна 54% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация валацикловира в плазме составляет лишь 4% от концентрации ацикловира, среднее время достижения максимальной концентрации валацикловира в плазме — 30 - 100 минут после приема дозы, предел количественного определения валацикловира в плазме достигается через 3 часа либо раньше. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

Степень связывания валацикловира с белками плазмы очень низка (всего 15%).

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ацикловира из плазмы после приема валацикловира составляет около 3 часов, а у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности средний период полувыведения около 14 часов. Валацикловир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80 % дозы) и метаболита ацикловира 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизменном виде элиминировается менее 1 % валацикловира.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не меняется у пациентов, инфицированных ВПГ и ВЗВ.

На поздних сроках беременности суточный показатель площади под фармакокинетической кривой (AUC) в равновесном состоянии после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг в сутки.

У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ацикловира после приема внутрь валацикловира в дозе 1000 мг или 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.

У реципиентов трансплантатов, получивших валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, максимальная концентрация ацикловира была сопоставима или превышала концентрацию, наблюдаемую у здоровых добровольцев после приема тех же доз, при этом суточные показатели площади под фармакокинетической кривой были существенно выше.

53964

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые:

- Лечение опоясывающего лишая (*Herpes zoster*) (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию).
- 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.
- Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру при приеме в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом.

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше:

- Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (ВПГ, ВЗВ) после трансплантации органов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 12 лет при профилактике цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации.
- Детский возраст до 18 лет для всех остальных показаний (в связи с недостаточным количеством данных по клиническим исследованиям для указанной возрастной группы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов с почечной недостаточностью; пациентов с клинически выраженными формами ВИЧ-инфекции; при одновременном приеме нефротоксичных лекарственных средств.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Данных о применении препарата Валтрекс при беременности недостаточно. Препарат следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные регистрационных записей об исходе беременности у женщин, принимавших Валтрекс или другие препараты, содержащие ацикловир (ацикловир является активным метаболитом препарата Валтрекс), не выявили увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валакловир во время беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности валаккловира при беременности сделать нельзя.

Период лактации

Ацикловир, основной метаболит валаккловира, экскретируется грудным молоком. После назначения валаккловира в дозе 500 мг внутрь максимальная концентрация ацикловира в грудном молоке в 0,5-2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляло 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). При приеме матерью валаккловира в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергается такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сутки. Период полувыведения ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови.

Валакловир в неизмененном виде не определялся в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка.

Препарат Валтрекс следует назначать с осторожностью кормящим женщинам.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Валтрекс принимается вне зависимости от приёма пищи, таблетки следует запивать водой.

Лечение опоясывающего лишая (*Herpes zoster*)

Взрослые

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

Лечение инфекций, вызванных ВПГ

Взрослые

Рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

В более тяжелых случаях дебюта заболевания лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность может быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение препарата Валтрекс в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Валтрекс в дозе 2 г два раза в день. 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 составляет 1 сутки. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ

Взрослые

У пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг один раз в сутки.

У пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Инфицированным иммунокомпетентным лицам с рецидивами не более 9 раз в год, рекомендуемая доза препарата Валтрекс составляет 500 мг 1 раз в день в течение года и более каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют.

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше

Рекомендуемая доза составляет 2 г 4 раза в день, назначается как можно раньше, после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина.

Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых ВПГ, профилактика (супрессия) рецидивов инфекции, вызванной ВПГ, профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Дозу препарата Валтрекс рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. режим дозирования в Таблице 1). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Опыта применения препарата Валтрекс у детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м² нет.

Таблица 1.

Показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валтрекс
Опоясывающий лишай (<i>Herpes zoster</i>)	15-30	1 г 2 раза в день
	менее 15	1 г 1 раз в день
Лечение инфекции, вызванной ВПГ (по схеме 500 мг 2 раза в сутки)	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза в день в течение одних суток)	31-49	1 г дважды в течение одного дня
	15-30	500 мг дважды в течение одного дня
	менее 15	500 мг однократно
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
- пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в день
- пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз в день
- снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз в день

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять Валтрекс сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин.

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации

Режим назначения препарата Валтрекс у больных с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с Таблицей 2, приведенной ниже.

Таблица 2.

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валтрекс
75 и более	2 г 4 раза в день
от 50 до менее 75	1,5 г 4 раза в день

от 25 до менее 50	1,5 г 3 раза в день
от 10 до менее 25	1,5 г 2 раза в день
менее 10 или диализ*	1,5 г 1 раз в день

* У пациентов, находящихся на гемодиализе, Валтрекс следует назначать после окончания сеанса гемодиализа.

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

Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекция дозы препарата Валтрекс не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием порто-кавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу препарата Валтрекс, однако, клинический опыт при данной патологии ограничен.

Дети в возрасте до 12 лет

Нет данных о применении препарата Валтрекс у детей.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена следующим образом: очень часто: ≥ 1 на 10, часто: ≥ 1 на 100 и < 1 на 10, нечасто: ≥ 1 на 1000 и < 1 на 100, редко: ≥ 1 на 10000 и < 1 на 1000, очень редко: < 1 на 10000.

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) препарата Валтрекс 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:

Редко: нарушение функции почек.

Очень редко: острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

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 валацикловира.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Острая почечная недостаточность и неврологические нарушения, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, угнетение сознания и кому, а также тошнота и рвота, наблюдались у пациентов, получивших дозы валацикловира, превышающие рекомендованные. Подобные состояния чаще отмечались у пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, получивших повторные превышающие рекомендованные дозы валацикловира, вследствие несоблюдения режима дозирования.

Лечение

Больные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Гемодиализ в значительной степени способствует выведению ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой препарата Валтрекс.

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 препарата Валтрекс в дозе 1 г, циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путём, что и препарат Валтрекс, повышают AUC ацикловира и, таким образом, снижают его почечный клиренс. Однако, ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекции дозы препарата Валтрекс в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения препарата Валтрекс в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиrom за путь выведения, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессивного препарата, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов.

Необходимо также соблюдать осторожность (мониторинг функции почек) при сочетании препарата Валтрекс в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата Валтрекс должна корректироваться в зависимости от степени нарушения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью отмечается повышенный риск развития неврологических осложнений, таким пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение. Как правило, эти реакции, в основном, носят обратимый характер после отмены препарата.

Нет данных о применении препарата Валтрекс в высоких дозах (4 г в сутки и выше) у больных с заболеванием печени; поэтому высокие дозы препарата Валтрекс им должны назначаться с осторожностью. Специальные исследования по изучению действия препарата Валтрекс при пересадке печени не проводились. Однако, было показано, что профилактическое внутривенное назначение ацикловира в высоких дозах уменьшает проявления ЦМВ-инфекции.

Супрессивная терапия препаратом Валтрекс снижает риск передачи генитального герпеса, но полностью не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валтрекс рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

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.

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

По 6 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA

Юридический адрес: Польша, г. Познань, 60-322, ул. Грюнвальдская 189 / 189,
Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan, Poland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ В РФ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»

Тел.:(495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Специалист отдела регуляторных
отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Ситуха С.Н.

