

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВАЛТРЕКС® / VALTREX®

ПН 015441/01-110815
СОГЛАСОВАНО

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «__» 110815 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика Валацикловир является противовирусным средством, представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида (гуанина). В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и валин под воздействием фермента валацикловиргидролазы. Ацикловир обладает <i>in vitro</i> 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	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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 <i>in vitro</i> против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер вируса (ВЗВ) (Varicella zoster virus), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вируса

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 ацикловиру 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	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 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
--	---

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 валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени валацикловиргидралазой. После однократного приема валациккловира 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 валациккловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира равна 54 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация валациккловира в плазме составляет лишь 4 % от концентрации ацикловира, среднее время достижения максимальной концентрации валациккловира в плазме – 30-100 минут после приема дозы, предел количественного определения валациккловира в плазме достигается через 3 часа либо раньше.

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,

Валациклоvir и ациклоvir имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

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

Выведение

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

Особые группы пациентов

Фармакокинетика валациклоvira и ациклоvira 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 валациклоvira был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ациклоvira в дозе 1200 мг в сутки.

У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ациклоvira после приема внутрь валациклоvira в дозе

осуществляется ферментом печени валациклоvиргидролазой.

При приеме валациклоvira в дозе от 1000 мг биодоступность ациклоvira составляет 54 % и не снижается от приема пищи. **Фармакокинетика валациклоvira 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 ациклоvira при приеме однократных доз валациклоvira от 250 мг до 2000 мг здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени

Фармакокинетические параметры ациклоvira		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
	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;

1000 мг или 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.

У реципиентов трансплантатов, получивших валациклоvir 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.

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 часа после приема препарата концентрация валацикловира достигает уровня количественного определения или ниже. Валациклоvir и ациклоvir 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-

ОН-АСV); около 2,5 % для метаболита 9-(карбоксиметокси)метил-гуанина (СММГ).

Метаболизм

После приема внутрь валациклоvir превращается в ациклоvir и L-валин посредством пресистемного метаболизма в кишечнике и/или печеночного метаболизма. Ациклоvir превращается в малые метаболиты: СММГ под воздействием этилового спирта и альдегиддегидрогеназы; 8-ОН-АСV под воздействием альдегидоксидазы. Примерно 88 % от общего совокупного воздействия на плазму крови приходится на ациклоvir, 11 % — на СММГ и 1 % — на 8-ОН-АСV. Валациклоvir и ациклоvir не метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ациклоvira из плазмы крови после однократного или многократного приема валациклоvira составляет около 3 часов. Менее 1 % от принятой дозы валациклоvira выводится почками в неизмененном виде. Валациклоvir выводится из организма почками преимущественно в виде ациклоvira (более 80 % от принятой дозы) и метаболита ациклоvira — СММГ.

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 период полувыведения ацикловира после применения валацикловира составляет около 14 часов по сравнению с примерно 3 часами при нормальной функции почек.

Экспозиция ацикловира и его метаболитов CMMG и 8-ОН-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 часов, 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 часов. 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-ОН-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-ОН-АСV 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 здоровыми

	добровольцами. Трансплантация органов Максимальная концентрация ацикловира у пациентов после трансплантации органов, получавших 2000 мг валацикловира 4 раза в сутки, 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 <i>Взрослые:</i> • Лечение опоясывающего лишая (<i>Herpes zoster</i>) (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 (<i>Herpes genitalis</i>), а также лабиальный герпес (<i>Herpes labialis</i>). • 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.	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ <i>Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет</i> • Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (<i>Herpes genitalis</i>), а также лабиальный герпес (<i>Herpes labialis</i>). • 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. <i>Взрослые</i> • Лечение опоясывающего герпеса (<i>Herpes zoster</i>) и офтальмического опоясывающего герпеса.

<i>Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше:</i> 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).	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру или любому другому компоненту препарата. - Детский возраст до 12 лет. - Детский возраст до 18 лет при лечении опоясывающего герпеса и офтальмического опоясывающего герпеса.
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	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 по влиянию валацикловира на фертильность у людей не проводились. Однако не было

Валтрекс®), не выявили увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир во время беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности валацикловира при беременности сделать нельзя.

Период лактации

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется грудным молоком. После назначения валацикловира 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 валацикловира 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.

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

Препарат Валтрекс® следует назначать с осторожностью кормящим женщинам.

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 Валтрекс® 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 Валтрекс® или другие препараты, содержащие ацикловир (ацикловир является активным метаболитом препарата Валтрекс®), 111 и 1246 наблюдений, соответственно (из которых 29 и 756 принимали препараты в первом 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 в сутки **дети, находящиеся на грудном вскармливании,** подвергаются 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.

Валацикловир в неизмененном виде не определялся в плазме **крови** матери, грудном молоке или моче ребенка.

Препарат Валтрекс® следует назначать с

	осторожностью женщинам в период грудного вскармливания. Тем не менее, ацикловир для внутривенного введения применяется для лечения ВПГ у младенцев в дозе 30 мг/кг/сутки.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ <i>Препарат Валтрекс® принимается вне зависимости от приёма пищи, таблетки следует запивать водой.</i> Лечение опоясывающего лишая (<i>Herpes zoster</i>) <u>Взрослые</u> Рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Лечение инфекций, вызванных ВПГ <u>Взрослые</u> 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	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ <i>Препарат Валтрекс® принимается вне зависимости от приема пищи, таблетки следует запивать водой.</i> Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (<i>Herpes genitalis</i>), а также лабиальный герпес (<i>Herpes labialis</i>) <u>Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет</u> 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 Валтрекс® в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Применение валацикловира может предотвратить развитие поражения, если его применять при первых признаках и

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.

симптомах рецидива, вызванного ВПГ.

В качестве альтернативного лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Валтрекс® 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, так как 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.

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

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 офтальмического опоясывающего герпеса

Взрослые

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

Особые группы пациентов

Дети

Эффективность лечения препаратом Валтрекс® у детей не исследовали.

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать возможное нарушение функции почек у пациентов пожилого возраста, доза препарата Валтрекс® должна быть соответствующим образом скорректирована.

Необходимо поддерживать адекватный

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:	менее 15	250 мг 1 раз в день
	менее 15	500 мг 1 раз в день
- пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в день
- пациенты со сниженным иммунитетом		
- снижение риска передачи генитального герпеса		

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, препарат Валтрекс® следует назначать после окончания сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда

водно-электролитный баланс.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу препарата Валтрекс® 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 Валтрекс® для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек

Показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валтрекс®
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
Лабильный герпес у иммунокомпетентных 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

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 портокавальных 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.

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 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 75	2000 мг 4 раза в сутки
	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 Валтрекс® у детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м² отсутствует.

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

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.

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

Препарат Валтрекс® 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 Валтрекс® 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 Валтрекс®, 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 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: <i>Со стороны нервной системы:</i> <i>Часто:</i> головная боль. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> <i>Часто:</i> тошнота. Данные постмаркетинговых исследований: <i>Со стороны системы крови и органов кроветворения:</i> <i>Очень редко:</i> лейкопения, тромбоцитопения. В основном, лейкопения наблюдалась у больных со сниженным иммунитетом. <i>Со стороны иммунной системы:</i> <i>Очень редко:</i> анафилаксия. <i>Со стороны нервной системы и психики:</i> <i>Редко:</i> головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания.	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. <u>Данные клинических исследований</u> <i>Со стороны нервной системы</i> <i>Часто:</i> головная боль. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i> <i>Часто:</i> тошнота. <u>Данные постмаркетинговых исследований</u> <i>Со стороны системы крови и органов кроветворения</i> <i>Очень редко:</i> лейкопения, тромбоцитопения. В основном, лейкопения наблюдалась у больных со сниженным иммунитетом. <i>Со стороны иммунной системы</i> <i>Очень редко:</i> анафилаксия.

<i>Очень редко:</i>	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.	<i>Со стороны нервной системы и психики</i> <i>Редко:</i> головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания.
<i>Очень редко:</i>	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.	<i>Очень редко:</i> 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.
<i>Со стороны дыхательной системы и органов средостения:</i>	<i>Нечасто:</i> одышка.	
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<i>Редко:</i> дискомфорт в животе, рвота, диарея.	
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		<i>Со стороны дыхательной системы и органов средостения</i>
<i>Очень редко:</i>	обратимые нарушения функциональных печеночных проб, которые иногда расценивают как проявления гепатита.	<i>Нечасто:</i> одышка.
		<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>
		<i>Редко:</i> дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: высыпания, включая проявления фоточувствительности.

Редко: зуд.

Очень крапивница,

редко: ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы:

Редко: нарушение функции почек.

Очень острая почечная

редко: 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 валациклоvir.

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. <i>Прочие:</i> 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.
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,	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 крови. После назначения препарата Валтрекс® в дозе 1000 мг и препаратов циметидин, пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и препарат Валтрекс®, наблюдается повышение AUC ацикловира и, таким образом, снижается

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 ацикловиром 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).

почечный клиренс ацикловира. Тем не менее, ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекции дозы препарата Валтрекс® не требуется.

При лечении лабиального герпеса, **профилактике и лечении заболеваний, вызванных ЦМВ, необходимо соблюдать осторожность** в случае одновременного применения препарата Валтрекс® 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 препарата Валтрекс® 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 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	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Гидратация</i> У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватный водно-электролитный баланс. <i>Применение у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста</i> Поскольку ацикловир выводится почками, необходимо уменьшить дозу препарата Валтрекс® у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться нарушение функции почек, 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 <i>Применение высоких доз препарата Валтрекс® при нарушении функций печени и после пересадки печени</i> Нет данных о применении препарата Валтрекс® в высоких дозах (4000 мг в

сексом.

сутки и выше) у **пациентов** с заболеванием печени, поэтому **таким пациентам** высокие дозы препарата Валтрекс® должны назначаться с осторожностью.

Специальные исследования по изучению действия препарата Валтрекс® 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 Валтрекс® уже было начато. 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 **надежными средствами барьерной контрацепции**.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

