



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВАЛТРЕКС

**Торговое название препарата:** Валтрекс

**Действующее вещество (МНН):** валацикловир

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* валацикловира гидрохлорид 556 мг (эквивалентно 500 мг валацикловира);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 70 мг, кросповидон 28 мг, повидон К90 22 мг, магния стеарат 4 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2 мг, вода очищенная;

*состав пленочной оболочки:* концентрат белого красителя YS-1-18043 около 14 мг (гидроксипропилметилцеллюлоза 9,48 мг, титана диоксид 3,26 мг, полиэтиленгликоль 400 1,12 мг, полисорбат 80 0,14 мг), вода очищенная;

*полировка:* карнаубский воск около 0,016 мг.

**Описание:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, ядро таблетки от белого до почти белого цвета. Продолговатые, двояковыпуклые, без риски, с выгравированной надписью "GX CF1".

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусное средство.

**Код АТХ:** J05AB11

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

##### Механизм действия

Валацикловир, противовирусный препарат, является L-валиновым эфиром ацикловира. Ацикловир является аналогом пуридиннуклеозида (гуанина).

В организме человека валацикловир быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин под воздействием валацикловиргидролазы.

Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) типа 1 и 2, вируса *Varicella zoster* (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ЭБВ) и вируса герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6). Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира.

Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов простого герпеса, вируса *Varicella zoster* и Эпштейна-Барра таким ферментом является вирусная тимидинкиназа (ТК), которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Селективность фосфорилирования сохраняется у цитомегаловируса и осуществляется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в огромной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

##### Фармакодинамические эффекты

Резистентность к ацикловиру обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, 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.

Длительное наблюдение клинических штаммов ВПГ и ВЗВ у пациентов, получающих ацикловир в виде терапии или профилактики, выявило, что у пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы простого герпеса и опоясывающего герпеса со сниженной чувствительностью к ацикловиру встречаются крайне редко, но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, например, с трансплантатами органов или костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается, быстро и практически полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом валацикловиргидролазой, выделенным из печени человека.

При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не пропорциональна дозе. Уровень и степень абсорбции уменьшается с увеличением дозы, что приводит к сублинейному увеличению  $C_{max}$  сверх диапазона терапевтической дозы и снижению биодоступности при применении доз свыше 500 мг.

Ожидаемый фармакокинетический показатель ацикловира после однократного приема валацикловира в дозе от 250 до 2000 мг здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек представлен ниже.

Фармакокинетический показатель 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

$C_{max}$  - пиковая концентрация;  $T_{max}$  - время достижения пиковой концентрации; AUC - время под кривой концентрация-время. Величины  $C_{max}$  и AUC выражают среднее значение ± стандартное отклонение. Величины  $T_{max}$  означают медиану и диапазон.

Пиковые концентрации валацикловира в плазме составляют всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 минут после приема препарата; через 3 часа уровень  $C_{max}$  остается прежним или снижается. Фармакокинетические профили валацикловира и ацикловира после однократной и повторной дозы аналогичны.

Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не отличаются у пациентов, инфицированных вирусами простого герпеса и вирусом *Varicella zoster*.

#### *Распределение*

Степень связывания валацикловира с белками плазмы очень низкая - 15%. Проникновение в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), определяемое как соотношение AUC ЦСЖ/AUC плазмы крови, составляет около 25% для ацикловира и метаболита 8-гидроксиацикловира (8-ОН-ACV) и около 2,5% для метаболита 9-(карбоксиметокси)метилгуанина (СММГ) (см. раздел *Фармакокинетика: Метаболизм и Особые группы пациентов*).

#### *Метаболизм*

После приема внутрь валацикловир преобразуется до ацикловира и L-валина путем первого прохождения через кишечник и/или печень. В незначительной степени ацикловир

преобразуется в метаболиты: 9-(карбоксиметокси)метилгуанин (СММГ) посредством алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и 8-гидроксиацикловир (8-ОН-АСV) с помощью альдегидоксидазы. Примерно 88% общей экспозиции препарата в плазме крови принадлежит ацикловиру, 11% — СММГ и 1% — 8-ОН-АСV. Ни валацикловир, ни ацикловир не метаболизируются ферментами цитохрома P450.

#### *Выведение*

У пациентов с нормальной функцией почек  $T_{1/2}$  ацикловира после однократного и многократного применения валацикловира составляет примерно 3 часа. Менее 1% полученной дозы валацикловира выводится с мочой в неизменной виде. Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболита 9-(карбоксиметокси)метилгуанина (СММГ).

#### *Особые группы пациентов*

##### *Почечная недостаточность*

Выведение ацикловира взаимосвязано с функцией почек и экспозиция ацикловира будет увеличиваться с увеличением степени тяжести почечной недостаточности. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности  $T_{1/2}$  ацикловира после приема валацикловира составляет примерно 14 часов, в сравнении с примерно 3 часами при нормальной функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Экспозиция ацикловира и его метаболитов СММГ и 8-ОН-АСV в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) была оценена в равновесном состоянии после приема серии доз валацикловира у 6 пациентов с нормальной функцией почек (среднее значение клиренса креатинина 111 мл/мин, диапазон 91-144 мл/мин), получающих 2000 мг каждые 6 часов, и 3 пациентов с острой почечной недостаточностью (среднее значение клиренса креатинина 26 мл/мин, диапазон 17-31 мл/мин), получающих 1500 мг каждые 12 часов. Концентрации ацикловира, СММГ и 8-ОН-АСV, как в плазме, так и в ЦСЖ, были в среднем в 2, 4 и 5-6 раз соответственно, выше у пациентов с острой почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Не выявлено разницы в степени проникновения ацикловира, СММГ или 8-ОН-АСV в ЦСЖ (определяемое как соотношение  $AUC_{\text{ЦСЖ}}/AUC_{\text{плазмы крови}}$ ) между этими двумя популяциями (см. раздел *Фармакокинетика: Распределение*).

##### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетические данные демонстрируют, что печеночная недостаточность снижает скорость преобразования валацикловира в ацикловир, но не степень преобразования.  $T_{1/2}$  ацикловира остается неизменным.

##### *Беременные женщины*

При исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира на поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель AUC после приема валацикловира в дозе 1000 мг/сутки был приблизительно в 2 раза больше, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг/сутки.

Информацию о проникновении в грудное молоко смотрите в разделе *Лактация*.

##### *ВИЧ инфекция*

После однократного или многократного приема валацикловира внутрь в дозе 1000 мг или 2000 мг, распределение и фармакокинетические показатели ацикловира не нарушаются у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровыми лицами.

##### *Трансплантация органов*

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза/сутки,  $C_{\text{max}}$  ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получающих такую же дозу препарата, а суточные показатели AUC у них значительно выше.

## **Доклиническая информация**

### *Канцерогенез, мутагенез*

Результаты проб на мутагенность *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что валацикловир представляет маловероятный генетический риск для людей.

Валацикловир не продемонстрировал канцерогенного эффекта в биологических пробах, проведенных на мышах и крысах.

### *Репродуктивная токсикология*

При пероральном приеме валацикловир не вызывал нарушений фертильности у самцов и самок крыс.

При применении высоких парентеральных доз ацикловира у крыс и собак наблюдались атрофия яичек и асперматогенез.

Валацикловир не оказывал тератогенного действия у крыс и кроликов. Валацикловир почти полностью метаболизируется до ацикловира. Подкожное введение ацикловира в общепринятых тестах на тератогенность не вызывало тератогенных эффектов у крыс или кроликов. В дополнительных исследованиях на крысах нарушения развития плода были выявлены при подкожном введении препарата в дозах, которые вызывали повышение плазменной концентрации ацикловира до 100 мкг/мл и токсические эффекты в организме матери.

## **Показания к применению**

- Лечение опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай). Валацикловир ускоряет исчезновение боли, уменьшает ее продолжительность и процент больных с болями, вызванными вирусом *Varicella zoster*, включая острую и постгерпетическую невралгию.
- Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес.
- Лечение лабиального герпеса (губная лихорадка).
- Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес.
- Валтрекс может снизить инфицирование генитальным герпесом здорового партнера, если его принимать в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом.
- Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, возникающей при трансплантации органов. Профилактика ЦМВ валацикловиром ослабляет выраженность реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (вирус простого герпеса (ВПГ), вирус *Varicella zoster* (ВЗВ)).

## **Способ применения и дозы**

### **Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster***

#### *Взрослые*

*Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), включая офтальмический опоясывающий лишай*

Валацикловир назначается в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

*Дети (в возрасте от 1 года до 12 лет)*

#### *Опоясывающий герпес*

Безопасность и эффективность валацикловира у детей с опоясывающим герпесом не оценивались.

#### *Лица пожилого возраста*

Необходимо учитывать возможность почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. далее раздел *Почечная недостаточность*). Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

#### *Почечная недостаточность*

Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек согласно Таблице 1.

Опыт применения валацикловира у детей с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отсутствует.

Пациентам, находящимся на периодическом гемодиализе, рекомендуется применять валацикловир после окончания сеанса гемодиализа.

Таблица 1. Подбор дозы валацикловира для взрослых пациентов и подростков с почечной недостаточностью

Показание	Клиренс креатинина мл/мин	Доза валацикловира
<i>Опоясывающий герпес (лечение)</i> взрослые пациенты с сохраненным и со сниженным иммунитетом	минимум 50	1 г 3 раза/сутки
	30 - 49	1 г 2 раза/сутки
	10 - 29	1 г 1 раз/сутки
	менее 10	500 мг 1 раз/сутки
<i>Простой герпес (лечение)</i> - взрослые и подростки с сохраненным иммунитетом	минимум 30	500 мг 2 раза/сутки
	менее 30	500 мг 1 раз/сутки
<i>Лабильный герпес (лечение)</i> взрослые и подростки с сохраненным иммунитетом	минимум 50	2 г дважды в течение одного дня
	30 - 49	1 г дважды в течение одного дня
	10 - 29	500 г дважды в течение одного дня
	менее 10	500 мг однократно
<i>Профилактика (супрессия) простого герпеса</i>		
- взрослые и подростки с сохраненным иммунитетом	минимум 30	500 мг 1 раз/сутки*
	менее 30	250 мг 1 раз/сутки
- взрослые со сниженным иммунитетом	минимум 30	500 мг 2 раза/сутки
	менее 30	500 мг 1 раз/сутки
<i>Цитомегаловирус (профилактика)</i> взрослые и подростки	минимум 75	2 г 4 раза/сутки
	от 50 до менее 75	1,5 г 4 раза/сутки
	от 25 до менее 50	1,5 г 3 раза/сутки
	от 10 до менее 25	1,5 г 2 раза/сутки
	менее 10 или диализ	1,5 г 1 раз/сутки

#### Печеночная недостаточность

Исследования, проведенные с 1 г дозировкой валацикловира у взрослых пациентов, демонстрируют, что при нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) корректировка дозы валацикловира не требуется. При исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и портокавальным анастомозом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости корректировки режима дозирования; однако клинический опыт применения у этой категории пациентов ограничен.

## **Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса**

### Взрослые и подростки (12 лет и старше) с сохраненным иммунитетом

Валацикловир назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. В более тяжелых первичных случаях лечение следует начинать, как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Валацикловир может предупреждать развитие поражений, если его применять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективно назначение валацикловира в дозе 2 г дважды в течение 1 дня. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не ранее, чем через 6 часов) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения не должна превышать 1 дня, поскольку это, как было показано, не дает дополнительных клинических преимуществ. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов губной лихорадки (т.е. пощипывание, зуд или жжение).

### Дети

Эффективность валацикловира у детей с инфекциями, вызванными ВПГ, не оценивалась.

### Лица пожилого возраста

Необходимо учитывать возможность почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. далее раздел *Почечная недостаточность*). Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

### Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек согласно Таблице 1.

Опыт применения валацикловира у детей с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отсутствует.

### Печеночная недостаточность

Исследования, проведенные с 1 г дозировкой валацикловира у взрослых пациентов, демонстрируют, что при нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) коррективировка дозы валацикловира не требуется. При исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и портокавальным анастомозом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости коррективировки режима дозирования; однако клинический опыт применения у этой категории пациентов ограничен. Информацию о применении валацикловира в высоких дозах (4 г/сутки и более) смотрите в разделе *Особые указания*.

## **Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ**

### Взрослые и подростки (12 лет и старше) с сохраненным иммунитетом

Валацикловир назначается в дозе 500 мг один раз в сутки.

У пациентов с очень частыми рецидивами (10 и более в год) дополнительного эффекта можно добиться при назначении валацикловира в суточной дозе 500 мг, разделенной на два приема (по 250 мг 2 раза в сутки).

### Взрослые с иммунодефицитами

Для взрослых пациентов с иммунодефицитами рекомендуемая доза валацикловира составляет 500 мг 2 раза в сутки.

### Дети

Безопасность и эффективность валацикловира у детей для супрессии инфекций, вызванных ВПГ, не оценивались.

### Лица пожилого возраста

Необходимо учитывать возможность почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. далее раздел *Почечная недостаточность*). Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

### Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек согласно Таблице 1.

### Печеночная недостаточность

Исследования, проведенные с 1 гр дозировкой валацикловира у взрослых пациентов, демонстрируют, что при нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) корректировка дозы валацикловира не требуется. При исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и портокавальным анастомозом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости корректировки режима дозирования; однако клинический опыт применения у этой категории пациентов ограничен.

## **Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера**

### Взрослые

Инфицированным гетеросексуальным взрослым с сохраненным иммунитетом с рецидивами не более 9 раз в год, рекомендуемая доза валацикловира для инфицированного партнера составляет 500 мг один раз в сутки.

Данных о профилактике инфицирования в других популяциях больных не существует.

### Лица пожилого возраста

Необходимо учитывать возможность почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. далее раздел *Почечная недостаточность*). Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

### Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек согласно Таблице 1.

### Печеночная недостаточность

Исследования, проведенные с 1 гр дозировкой валацикловира у взрослых пациентов, демонстрируют, что при нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) корректировка дозы валацикловира не требуется. При исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и портокавальным анастомозом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости корректировки режима дозирования; однако клинический опыт применения у этой категории пациентов ограничен.

## **Профилактика инфицирования и заболевания цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией**

### Взрослые и подростки с 12 лет

Рекомендуется назначать валацикловир в дозе 2 г 4 раза в сутки, как можно раньше, после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел *Почечная недостаточность*).

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

### Дети

Безопасность и эффективность валацикловира у детей для профилактики инфицирования и заболевания ЦМВ инфекцией не оценивались.

### Лица пожилого возраста

Необходимо учитывать возможность почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. раздел *Почечная недостаточность*). Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

### Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек согласно Таблице 1.

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата. Доза валацикловира должна быть скорректирована соответствующим образом.

### Печеночная недостаточность

Исследования, проведенные с 1 гр дозировкой валацикловира у взрослых пациентов, демонстрируют, что при нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) корректировка дозы валацикловира не требуется. При исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и портокавальным анастомозом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости корректировки режима дозирования; однако клинический опыт применения у этой категории пациентов ограничен. Информацию о применении валацикловира в высоких дозах (4 г/сутки и более) смотрите в разделе *Особые указания*.

### Использование и обращение

Нет специальных инструкций по использованию.

## **Побочные действия**

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения. Используются следующие категории частоты:

<i>очень часто</i>	$\geq 1$ на 10	
<i>часто</i>	$\geq 1$ на 100	и $< 1$ на 10
<i>нечасто</i>	$\geq 1$ на 1000	и $< 1$ на 100
<i>редко</i>	$\geq 1$ на 10 000	и $< 1$ на 1000
<i>очень редко</i>	$< 1$ на 10 000	

Для определения категории частоты побочных реакций использовались данные клинических испытаний, если в исследованиях имелись свидетельства об их связи с валацикловиром (то есть, имелось статистически существенное различие между долей пациентов, принимающих валацикловир и плацебо). Для присвоения частоты другим побочным реакциям использовались спонтанные пост-маркетинговые данные.



**Данные клинических исследований**Нарушения со стороны нервной системы

*Часто:* головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Часто:* тошнота.

**Данные постмаркетинговых исследований**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Очень редко:* лейкопения, тромбоцитопения.

В основном лейкопения была отмечена у больных со сниженным иммунитетом.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Очень редко:* анафилаксия

Психические нарушения и нарушения со стороны нервной системы

*Редко:* головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, помутнение сознания.

*Очень редко:* возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний (см. раздел *Особые указания*). У взрослых пациентов с трансплантированным органом, получающих высокие дозы валацикловира (8 г в сутки) для профилактики ЦМВ инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Нарушения со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения

*Нечасто:* диспноэ

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Редко:* дискомфорт в животе, рвота, диарея

Нарушения со стороны печени и желчных путей

*Очень редко:* обратимые нарушения функциональных печеночных тестов, которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Нечасто:* сыпь, включая проявления фотосенсибилизации.

*Редко:* зуд.

*Очень редко:* крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевого тракта

*Редко:* нарушения функции почек.

*Очень редко:* острая почечная недостаточность, почечная колика.

Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

*Прочие:* У взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно при поздней стадии СПИДа, 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.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

**Лекарственные взаимодействия**

Клинически значимые взаимодействия не установлены.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые применяются одновременно с валацикловиром и влияют на этот механизм выведения, могут повышать концентрацию ацикловира в плазме крови.

Циметидин и пробенецид, принимаемые после приема валацикловира в дозе 1 г, повышают значение AUC ацикловира путем снижения его почечного клиренса, но при этом необходимость в коррекции дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

Лечение лабиального герпеса (губная лихорадка) и профилактика инфицирования и заболевания ЦМВ

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и более) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиrom за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения уровня в плазме одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммуносупрессанта, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов. Необходимо также соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и более) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

*Несовместимость*

Данные отсутствуют.

**Особые указания**

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

Применение при почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста:

Ацикловир выводится почками, в связи с этим дозу валацикловира следует снизить у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*). Вполне возможно, что у пациентов пожилого возраста функция почек снижена, поэтому у пациентов данной группы должна быть рассмотрена необходимость снижения дозы. У пациентов с нарушением функции почек и у больных пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, и они подлежат тщательному наблюдению. В зарегистрированных случаях, вышеприведенные реакции в большинстве случаев обратимы после прекращения лечения (см. раздел *Побочные действия*).

Лечение лабиального герпеса (губная лихорадка) и профилактика инфицирования и заболевания ЦМВ

Применение более высоких доз валацикловира при печеночной недостаточности и трансплантации печени: Нет данных о применении валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки или более) у больных с заболеванием печени, поэтому высокие дозы валацикловира должны назначаться им с осторожностью. Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились; однако было показано, что профилактическое назначение ацикловира в высоких дозах снижает частоту инфицирования и заболеваемости ЦМВ.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера: Супрессивная терапия валацикловиrom снижает риск передачи генитального герпеса, но не излечивает герпетическую инфекцию и полностью не исключает риска передачи вируса. Терапия валацикловиrom рекомендуется в сочетании с соблюдением правил безопасного секса.

**Применение в период беременности и лактации**

*Фертильность*

По данным исследований на животных валацикловир не оказывал влияния на фертильность. Однако применение высоких парентеральных доз ацикловира вызывало тестикулярный эффект у крыс и собак (см. раздел *Доклиническая информация*).

Клинических исследований по изучению влияния валацикловира на фертильность человека не проводилось, однако после 6 месяцев ежедневного применения ацикловира 20

пациентами в дозе от 400 мг до 1 г изменений в количестве, морфологии и подвижности сперматозоидов не отмечено.

#### *Беременность*

Данные о применении валацикловира при беременности ограничены. Валацикловир следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза превосходит потенциальный риск.

Данные регистрационных записей об исходе беременности у женщин, принимавших валацикловир или любую форму ацикловира (ацикловир является активным метаболитом валацикловира), 111 и 1246 женщин соответственно (29 и 756 беременных соответственно принимали валацикловир или любую форму ацикловира в I триместр беременности), не показали увеличения числа врожденных дефектов у детей женщин, принимавших ацикловир, по сравнению с общей популяцией. Ни один врожденный дефект не имел уникального или стойкого характера, чтобы можно было определить единую причину их возникновения. Учитывая небольшое количество наблюдаемых, достоверного и окончательного вывода о безопасности применения валацикловира у беременных сделать нельзя (см. также раздел *Фармакокинетика*).

#### *Лактация*

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, определяется в грудном молоке. После назначения валацикловира в дозе 500 мг внутрь максимальная концентрация ацикловира ( $C_{max}$ ) в грудном молоке в 0,5-2,3 раза (медиана 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме матери. Соотношение ацикловира в грудном молоке к АУС ацикловира в плазме матери колебалось от 1,4 до 2,6 (медиана 2,2). Медиана значения 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 с грудным молоком ребенок получит дозу 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.

Следует с осторожностью назначать валацикловир кормящим женщинам. Однако ацикловир применяется для лечения новорожденных с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, путем внутривенного введения в дозах 30 мг/кг/сутки.

#### *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами*

При оценке способности пациента управлять автомобилем или работать с другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных действий валацикловира. Данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют, фармакология валацикловира не дает оснований ожидать какого-либо негативного влияния.

### **Передозировка**

#### *Симптомы и признаки*

При передозировке валацикловира сообщалось о случаях острой почечной недостаточности и неврологических симптомах, включая спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, помутнение сознания и кому. Также могут наблюдаться тошнота и рвота. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать непреднамеренной передозировки. Большинство случаев повторной передозировки были связаны с применением препарата у пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, которым соответственно не была откорректирована доза.

#### *Лечение*

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает выведение ацикловира из

крови и может считаться методом выбора при лечении пациентов в случае симптоматической передозировки.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг № 10.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из ПВХ/фольги алюминиевой.

По 1 блистеру (1 x 10) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

36 месяцев.

Не следует применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

GlaxoSmithKline Export Limited  
980 Great West Road, Brentford,  
Middlesex, TW8 9GS  
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед  
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,  
Мидлсекс, TW8 9GS  
Великобритания

**Производитель:**

Glaxo Wellcome S.A.\*  
Avenida de Extremadura 3,  
09400 Aranda de Duero, Burgos,  
Spain

Глаксо Вэллком С.А.\*  
Авенида дэ Экстремадура 3,  
09400 Аранда дэ Дуэро, Бургос,  
Испания

\* Член группы компаний GlaxoSmithKline

Торговые марки принадлежат или используются по лицензии группой компаний GSK.  
©2011 группа компаний GSK или их лицензиар.

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

ООО «NOVOTEK»

Республика Узбекистан, 100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Тел.: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

E-mail: ved@novotek.uz, oax70065@gsk.com