|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «14»\_\_\_09\_\_\_2023 г.  № N067209 |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Валавекс®

**Международное непатентованное название**

Валацикловир

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды. Валацикловир.

Код АТX J05AB11

**Показания к применению**

*Инфекции, вызываемые вирусом Varicella zoster (VZV)- опоясывающий герпес*

* опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) и офтальмогерпес у взрослых иммунокомпетентных пациентов
* опоясывающий герпес у взрослых пациентов с иммунодефицитом легкой и средней степени тяжести

*Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса* (ВПГ)

Валавекс® показан для лечения и подавления (супрессии) инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая:

* лечение впервые выявленного генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков, а также взрослых со сниженным иммунитетом
* лечение рецидивов генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков, а также у взрослых со сниженным иммунитетом
* подавление (супрессия) рецидивов генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков, а также у взрослых со сниженным иммунитетом
* лечение лабиального герпеса.

Лечение и подавление (супрессия) рецидивов офтальмологических инфекций, вызванных ВПГ, у иммунокомпетентных взрослых и подростков, а также у взрослых со сниженным иммунитетом.

Клинические исследования у ВПГ-инфицированных пациентов со сниженным иммунитетом вследствие других причин, кроме ВИЧ-инфекции, не проводились.

*Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция*

* профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), возникающей при трансплантации органов у взрослых и подростков

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру или к любому из вспомогательных веществ
* детский возраст до 12 лет

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Прежде чем принимать препарат Валавекс® проконсультируйтесь с врачом.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Необходимо соблюдать осторожность при сочетании валацикловира с нефротоксическими лекарственными средствами, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, рекомендован регулярный контроль почечной функции. Данное положение относится к совместному назначению валацикловира с аминогликозидами, органическими соединениями платины, йодированными контрастными веществами, метотрексатом, пентамидином, фоскарнетом, циклоспорином и такролимусом.

Ацикловир выводится, в основном, в неизмененном виде с мочой с помощью активной секреции. Циметидин и пробенецид после приема валацикловира в дозе 1000 мг, снижают почечный клиренс ацикловира и повышают AUC ацикловира примерно на 25% и 45%, соответственно, блокируя канальцевую секрецию ацикловира.

Циметидин и пробенецид при совместном приеме с валацикловиром повышают AUC ацикловира примерно на 65%. Другие препараты (в том числе тенофовир), которые оказывают воздействие или ингибируют активную канальцевую секрецию, также могут повышать концентрации ацикловира с помощью этих механизмов. Кроме того, валацикловир может увеличить плазменные концентрации одновременно принимаемых препаратов.

У пациентов с более высокой экспозицией ацикловира при приеме

валацикловира (например, для лечения опоясывающего герпеса или

профилактики ЦМВ), необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения с препаратами, ингибирующими активную почечную канальцевую секрецию.

Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита иммуносупрессивного препарата микофенолата мофетила при одновременном применении этих препаратов у пациентов после трансплантации. Изменений в пиковых концентрациях или AUC при совместном применении валацикловира и микофенолата мофетила у здоровых добровольцев не наблюдалось. Имеется ограниченный опыт клинического применения данной комбинации.

***Специальные предупреждения***

*Лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)*

DRESS-синдром, который может угрожать жизни или быть смертельным, регистрировался в связи с применением валацикловира. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на DRESS-синдром, следует немедленно отменить валацикловир и рассмотреть возможность альтернативного лечения (при необходимости). Если у пациента на фоне применения валацикловира развился DRESS-синдром, лечение валацикловиром нельзя возобновлять.

*Степень гидратации организма*

Пациентам с высоким риском дегидратации, особенно пациентам пожилого возраста, в период лечения необходимо обеспечить адекватный уровень гидратации организма.

*Пациенты с почечной недостаточностью и пожилые пациенты*

Ацикловир выводится путем почечного клиренса, поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются снижение доз.

У пожилых пациентов возможно снижение функции почек, в связи с чем необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы. Пожилые пациенты и пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития неврологических нежелательных реакций, поэтому необходимо тщательно отслеживать эти эффекты. Полученные отчеты по безопасности свидетельствуют об обратимости вышеуказанных реакций после прекращения лечения.

*Применение более высоких доз препарата при печеночной недостаточности и у пациентов после трансплантации печени*

Нет данных относительно применения валацикловира в более высоких дозах (≥4000 мг/сут) для лечения пациентов с заболеваниями печени. Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились, поэтому таким пациентам должны с осторожностью назначать суточные дозы, превышающие 4000 мг.

*Применение для лечения опоясывающего лишая*

Показан тщательный мониторинг клинического ответа на лечение, особенно в случае с пациентами со сниженным иммунитетом. Если пероральная терапия недостаточно эффективна, рассматривается возможность назначения внутривенной противовирусной терапии.

Пациентам с осложненным течением заболевания, включая поражение висцеральных органов, диссеминированный опоясывающий лишай, двигательную невропатию, энцефалит и цереброваскулярные осложнения, противовирусная терапия назначается внутривенно. Также внутривенное введение препарата показано иммуно-компрометированным пациентам с офтальмогерпесом, а также пациентам с повышенным риском диссеминирования заболевания и поражения внутренних органов.

*Передача генитального герпеса*

Пациентам следует рекомендовать избегать полового акта при наличии симптомов, даже если было начато лечение противовирусным препаратом. Супрессивная терапия противовирусными препаратами значительно снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью. В этих случаях терапия препаратом Валавекс® рекомендуется в сочетании с применением защитных средств при сексуальных контактах.

*Применение при офтальмологических ВПГ инфекциях*

Необходимо проведение тщательного мониторинга клинической эффективности препарата у данной категории пациентов. Необходимо рассмотреть вопрос о проведении внутривенной противовирусной терапии, если эффективность пероральной терапии недостаточна.

*Применение при ЦМВ инфекциях*

Данные об эффективности валацикловира у пациентов, перенесших трансплантацию органов (~200), относящихся группе повышенного риска возникновения ЦМВ инфекции (например, ЦМВ-положительный донор / ЦМВ-отрицательный реципиент или использование индукционной терапии антимоцитарным глобулином), указывает на то, что валацикловир необходимо назначать только пациентам, которым по причинам безопасности противопоказано применение валганцикловира или ганцикловира.

Применение высоких доз валацикловира для профилактики ЦМВ инфекций может привести к увеличению частоты нежелательных реакций, включая нарушения со стороны ЦНС, по сравнению с применением более низких доз препарата при других показаниях. Во время лечения показан тщательный мониторинг функции почек и корректировать дозы соответственно.

*Беременность и период лактации*

Препарат Валавекс® следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза превосходит потенциальный риск.

Валацикловир следует с осторожностью назначать во время кормления грудью и только по клиническим показаниям.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследования по оценке влияния приема валацикловира на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. При определении способности пациента управлять автомобилем и работать с техникой необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль возможных нежелательных реакций после приема препарата.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

*Лечение опоясывающего лишая (инфекции, вызываемые вирусом Varicella zoster (VZV), включая офтальмогерпес*

Лечение необходимо начинать как можно раньше, сразу же после диагностирования опоясывающего герпеса. Данных о лечении, начавшемся спустя более чем 72 часа после выявления сыпи, не получено.

Иммунокомпетентные взрослые

Доза составляет 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней (общая суточная доза составляет 3000 мг).

Взрослые с ослабленным иммунитетом

Доза для пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней (общая суточная доза составляет 3000 мг) и в течение 2 дней после образования корки.  Дозу следует уменьшить в зависимости от клиренса креатинина (см. Почечная недостаточность ниже).

Противовирусная терапия рекомендуется пациентам с ослабленным иммунитетом, обратившимся за медицинской помощью в течение одной недели периода формирования пузырьков или в любое время до полного образования корок.

*Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ) у взрослых и подростков (≥12 лет)*

Иммунокомпетентные взрослые и подростки (≥12 лет)

Валацикловир назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки (общая суточная доза составляет 1000 мг).

В случае рецидивов лечение должно продолжаться от 3 до 5 дней. В более тяжелых первичных случаях лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена до 10 дней.

При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Валацикловир может предотвратить развитие поражений, если терапия начата при появлении первых признаков и симптомов рецидива ВПГ.

*Лечение лабиального герпеса*

Для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2000 мг 2 раза в течение 1 дня. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не раньше, чем через 6 часов) после приема первой дозы. Дозу следует уменьшить в зависимости от клиренса креатинина (см. Почечная недостаточность ниже).

При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения не должна превышать 1 день, поскольку, как было показано, это превышение не дает дополнительных клинических преимуществ. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. зуд, жжение, покалывание).

Взрослые с ослабленным иммунитетом

Для лечения ВПГ у взрослых с ослабленным иммунитетом валацикловир назначается в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение не менее 5 дней после оценки степени тяжести клинического состояния и иммунного статуса пациента. В первичных случаях, которые могут быть более тяжелыми, продолжительность лечения может быть увеличена до 10 дней. Дозу следует уменьшить в зависимости от клиренса креатинина (см. Почечная недостаточность ниже). Лечение следует начинать как можно раньше.

Для достижения максимального клинического эффекта лечение следует начинать в течение первых 48 часов после возникновения симптомов заболевания. Необходимо проводить тщательный мониторинг развития поражений.

*Подавление (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ*

Иммунокомпетентные взрослые и подростки с 12 лет

У иммунокомпетентных пациентов препарат назначается в дозе 500 мг 1 раз в сутки. У пациентов с очень частыми рецидивами (10 и более в год в отсутствии терапии) дополнительного эффекта можно добиться при назначении препарата в суточной дозе 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Дозу следует уменьшить в зависимости от клиренса креатинина (см. Почечная недостаточность ниже). Лечение следует пересмотреть после 6-12 месяцев терапии.

Взрослые со сниженным иммунитетом

Рекомендованная доза препарата составляет 500 мг 2 раза в сутки. Дозу следует уменьшить в зависимости от клиренса креатинина (см. Почечная недостаточность ниже). Лечение следует пересмотреть после 6-12 месяцев терапии.

*Профилактика ЦМВ инфекции у взрослых и подростков с 12 лет*

Рекомендуется назначать препарат в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, как можно раньше, после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском, лечение может быть более длительным.

***Особые группы пациентов***

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Режим назначения препарата у пациентов с нарушением функции почек

должен устанавливаться в соответствии с данной таблицей:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Терапевтические показания** | **Клиренс креатинина,**  **мл / мин** | **Доза валацикловира\*** |
| *Лечение опоясывающего герпеса*  - у иммунокомпетентных взрослых и взрослых со сниженным иммунитетом | 50 и более  от 30 до 49  от 10 до 29  менее 10 | 1000 мг 3 раза в сутки  1000 мг 2 раза в сутки  1000 мг 1 раз в сутки  500 мг 1 раз в сутки |
| **Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ)** | | |
| *Лечение ВПГ-инфекции*  - иммунокомпетентные взрослые и подростки | 30 и более  менее 30 | 500 мг 2 раза в сутки  500 мг 1 раз в сутки |
| - у взрослых с ослабленным иммунитетом | 30 и более  менее 30 | 1000 мг 2 раза в сутки  1000 мг 1 раз в сутки |
| *Лечение лабиального герпеса*  - у иммунокомпетентных взрослых и подростков (альтернативный однодневный режим дозирования) | 50 и более  от 30 до 49  от 10 до 29  менее 10 | 2000 мг 2 раза в сутки  1000 мг 2 раза в сутки  500 мг 2 раза в сутки  500 мг однократно |
| *Супрессия ВПГ-инфекции*  - иммунокомпетентные взрослые и подростки | 30 и более  менее 30 | 500 мг 1 раз в сутки\*\*  250 мг 1 раз в сутки |
| - у взрослых с ослабленным иммунитетом | 30 и более  менее 30 | 500 мг 2 раза в сутки  500 мг 1 раз в сутки |
| **Цитомегаловирусные инфекции** | | |
| *Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у взрослых и подростков* | 75 и более  от 50 до < 75  от 25 до < 50  от 10 до < 25  < 10 или диализ\* | 2000 мг 4 раза в сутки  1500 мг 4 раза в сутки  1500 мг 3 раза в сутки  1500 мг 2 раза в сутки  1500 мг 1 раз в сутки |

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

*\* Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или во время приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина*

*\*\*Для подавления (супрессии) ВПГ у иммунокомпетентных пациентов в анамнезе ≥10 рецидивов/год, лучшие результаты могут быть получены с дозой 250 мг два раза в день.*

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

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 не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с нарушением функции печени (декомпенсированным циррозом) тяжелой степени, с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствует о необходимости коррекции дозы препарата, однако, опыт его клинического применения при данной патологии ограничен.

*Пациенты пожилого возраста*

Необходимо учитывать возможность нарушения функции почек у пожилых пациентов и корректировать дозу соответственно. Необходимо поддерживать адекватный уровень потребления жидкости.

*Дети*

Эффективность применения препарата у детей до 12 лет не оценивалась.

***Метод и путь введения***

Для приема внутрь.

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

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы*: у пациентов, получавших дозы валацикловира превышающие рекомендуемые, наблюдались острая почечная недостаточность и неврологические симптомы, включая спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, возбуждение, расстройство сознания и кому. Кроме того, могут проявляться такие нежелательные реакции, как тошнота и рвота. Следует соблюдать осторожность во избежание случайной передозировки. Многие сообщения о случаях передозировки касались пациентов с нарушением повторные дозы валацикловира при отсутствии надлежащего снижения дозы.

*Лечение*: пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с симптомами передозировки валацикловира.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

В случае, если не понятен способ применения лекарственного препарата, рекомендуем обратиться за консультацией к лечащему врачу.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

*Очень часто*

* головная боль

*Часто*

* тошнота

Данные постмаркетинговых исследований:

*Часто*

* головокружение
* рвота, диарея
* сыпь, включая реакции фоточувствительности, зуд

*Нечасто*

* лейкопения, тромбоцитопения. О развитии лейкопении сообщалось, в основном у пациентов со сниженным иммунитетом
* спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей, тремор, возбуждение
* диспноэ
* дискомфорт в животе
* обратимые нарушения функциональных печеночных тестов (например, билирубина, печеночных ферментов)
* крапивница
* боль в области почек, гематурия (часто связанные с другими почечными явлениями)

*Редко*

* анафилаксия
* атаксия, дизартрия, судороги, энцефалопатия, коматозное состояние, психотические симптомы, бред. Неврологические расстройства, иногда тяжелые, могут быть связаны с энцефалопатией и включают спутанность сознания, возбуждение, судороги, галлюцинации, кому. Эти события обычно обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью или с другими предрасполагающими факторами (см. Раздел 4.4). У пациентов с трансплантацией органов, получающих высокие дозы (8000 мг в день) валацикловира для профилактики ЦМВ, неврологические реакции возникали чаще, чем при приеме более низких доз по другим показаниям.
* ангионевротический отек (отек Квинке)
* нарушение функции почек, острая почечная недостаточность (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек, получающих дозы, превышающие рекомендуемые).

Боль в области почек может быть связана с нарушением функции почек.

Также имеются сообщения о случаях осаждения кристаллов ацикловира в просвете почечных канальцев. Во время лечения необходимо обеспечить адекватный прием жидкости. (см. Раздел 4.4).

*Неизвестно*

* DRESS-синдром (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами)
* воспаление почек (тубулоинтерстициальный нефрит)

Дополнительная информация о специальных группах населения

У пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получавших высокие дозы валацикловира (8000 мг 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 такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество –* валацикловира гидрохлорид 556 мг (эквивалентного валацикловиру 500 мг),

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат,

*состав пленочной оболочки, белой (готовая смесь):* поливиниловый спирт

титана диоксид (Е171), полиэтиленгликоль/макрогол, тальк.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки

поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)