

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ВАЛАВІР®**  
**(VALAVIR)**

**Склад:**

*діюча речовина:* valaciclovir;

1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду 556 мг в перерахуванні на валацикловір 100 % безводну речовину 500 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (101), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат;

*склад оболонки:* Serifilm 050 (метилгідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, ацетильовані (або ацетати складних ефірів) моно- та дигліцериди)), кандурин.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки довгастої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою, вкриті плівковою перламутровою оболонкою, майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні препарати прямої дії. Код АТХ J05A B11.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Валавір® – противірусний препарат, L-валіновий ефір ацикловіру, що є аналогом пуринового (гуанін) нуклеозиду. В організмі людини валацикловір швидко та майже повністю перетворюється в ацикловір і валін за допомогою валацикловіргідролази. Ацикловір є специфічним інгібітором вірусів герпесу з активністю *in vitro* проти вірусів простого герпесу I та II типу, вірусу *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу герпесу людини VI типу. Ацикловір інгібує синтез вірусної ДНК одразу після фосфорилування і перетворення в активну форму трифосфат ацикловіру. На першій стадії фосфорилування необхідна активність вірусоспецифічного ферменту. Для вірусу простого герпесу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна-Барра це вірусна тимідинкіназа (ТК), яка присутня лише у клітинах, інфікованих вірусом. Часткова селективність фосфорилування зберігається при цитомегаловірусній інфекції і опосередковується через продукт гена фосфотрансферази UL97. Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність.

Процес фосфорилування ацикловіру (перетворення з моно- у трифосфат) здійснюється клітинними кіназами. Ацикловіру трифосфат конкурентно інгібує вірусну ДНК-полімеразу та інкорпорується у вірусну ДНК, що призводить до облігатного (повного) розриву ланцюга, припинення синтезу ДНК, і, отже, до блокування реплікації вірусу.

Резистентність зумовлена дефіцитом тимідинкінази вірусу, що призводить до надмірного розповсюдження вірусу в організмі господаря. Іноді зменшена чутливість до ацикловіру зумовлена появою штамів вірусу з порушеною структурою вірусної ТК або ДНК-полімерази. Вірулентність цих різновидів вірусу нагадує таку у його дикого штаму.

Широке моніторування клінічних ізолятів вірусу простого герпесу та вірусу *Varicella zoster* у хворих, які лікувались ацикловіром, дало можливість з'ясувати, що у хворих із нормальним імунітетом вірус зі зменшеною чутливістю до ацикловіру зустрічається винятково рідко і не

часто проявляється лише у хворих із тяжким порушенням імунітету, наприклад, після трансплантації органів або у реципієнтів кісткового мозку, при проведенні хіміотерапії злоякісних новоутворень та ВІЛ-інфікованих.

Валацикловір прискорює припинення болю при лікуванні оперізувального герпесу, зменшує тривалість больового синдрому, а також кількість хворих із зостерасоційованим болем, у тому числі з гострою та постгерпетичною невралгією.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції за допомогою валацикловіру зменшує ризик гострого відторгнення трансплантату (хворі після пересадки нирок), частоту виникнення опортуністичних інфекцій та інших інфекцій, що спричиняються вірусом герпесу (вірусом простого герпесу та вірусом Herpes zoster).

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

Після перорального прийому валацикловір добре всмоктується, швидко та майже повністю перетворюється в ацикловір і валін. Це перетворення, очевидно, відбувається за допомогою ферменту валацикловіргідролази, виділеним з печінки людини. Біодоступність ацикловіру при прийомі 1 г валацикловіру становить 54 % і не зменшується під час прийому їжі. Фармакокінетика валацикловіру не є дозозалежною. Швидкість та ступінь абсорбції зменшуються зі збільшенням дози, спричиняючи до менш пропорційного збільшення  $C_{max}$  у межах терапевтичного збільшення доз та зменшення біодоступності при застосуванні доз понад 500 мг. Середня пікова концентрація ацикловіру становить 10-37 мкмоль (2,2-8,3 мкг/мл) після застосування одноразової дози 250-2000 мг валацикловіру здоровим добровольцям з нормальною функцією нирок, а медіана часу досягнення цієї концентрації 1-2 години. Пікова концентрація валацикловіру у плазмі крові становить всього 4 % від концентрації ацикловіру і настає в середньому через 30-100 хвилин і через 3 години зменшується нижче вимірюваної кількості. Фармакокінетичні параметри валацикловіру та ацикловіру після разового та повторного введення подібні.

*Розподіл*

Зв'язування валацикловіру з білками плазми дуже низьке – 15 %. Проникнення у цереброспінальну рідину (ЦСР), що визначається співвідношенням ЦСР/АУС плазми крові – приблизно 25 % для ацикловіру та метаболіту 8-гідроксиацикловір та 2,5 % для метаболіту 9- карбоксиметоксиметилгуанін.

*Метаболізм*

Після перорального застосування валацикловір конвертується до ацикловіру та L-валіну через метаболізм першого проходження у кишечнику та/або печінці. Невеликою мірою ацикловір конвертується у метаболіти 9- карбоксиметоксиметилгуанін за допомогою алкоголь- та альдегід-дегідрогенази та у 8-гідроксиацикловір за допомогою альдегідоксидази. Приблизно 88 % загальної експозиції препарату у плазмі крові належить ацикловіру, 11 % – 9- карбоксиметоксиметилгуаніну та 1 % – 8-гідроксиацикловіру. Ні валацикловір, ні ацикловір не метаболізуються ферментами цитохрому P450.

*Виведення*

Період напіввиведення ацикловіру після одноразового та багаторазового введення валацикловіру хворим з нормальною функцією нирок становить приблизно 3 години. Валацикловір виводиться із сечею головним чином у вигляді ацикловіру (більше 80 % дози) та його метаболіту 9-карбоксиметоксиметилгуаніну.

*Особливі групи пацієнтів*

У хворих із термінальною стадією ниркової недостатності період напіввиведення ацикловіру становить приблизно 14 годин.

Вірус оперізувального герпесу та вірус простого герпесу суттєво не змінюють фармакокінетику ацикловіру та валацикловіру після перорального застосування валацикловіру.

У дослідженні фармакокінетики валацикловіру та ацикловіру під час пізніх стадій вагітності площа під кривою «концентрація–час» ацикловіру у фазі плато після застосування валацикловіру у дозі 1000 мг була приблизно у 2 рази вищою, ніж після застосування ацикловіру перорально у дозі 1200 мг на добу.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією фармакокінетичні характеристики ацикловіру після застосування разової або багаторазової дози 1000 мг або 2000 мг валацикловіру не змінювалися порівняно з такими у здорових осіб.

У реципієнтів трансплантатів органів, які отримували валацикловір у дозі 2000 мг 4 рази/добу, максимальна концентрація ацикловіру дорівнювала або перевищувала таку у здорових добровольців, які отримували таку ж дозу препарату, а добові показники площі під кривою «концентрація-час» були значно більшими.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування оперізувального герпесу (herpes zoster).

Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес.

Лікування лабіального герпесу (губної лихоманки).

Превентивне лікування (супресія) рецидивів інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи генітальний герпес.

Зменшення передачі вірусу генітального герпесу здоровому партнеру при застосуванні Валавіру® у якості супресивної терапії у комбінації з безпечним сексом.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації органів.

#### ***Протипоказання.***

Валавір® протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до валацикловіру, ацикловіру або до будь-якого компонента препарату.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії виявлено не було.

Ацикловір виводиться переважно у незміненому стані із сечею шляхом активної канальцевої секреції. Будь-які препарати, що призначають одночасно і мають вплив на цей механізм виведення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові після застосування Валавіру®. Після прийому Валавіру® у дозі 1 г циметидину і пробенециду, які блокують канальцеву секрецію, збільшується площа під кривою «концентрація/час» ацикловіру і зменшується його нирковий кліренс, проте необхідність у зміні дози відсутня з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру.

Щодо хворих, які отримують більш високі дози Валавіру® (4 г і більше на добу), слід бути обережними при одночасному призначенні з ліками, що конкурують з ацикловіром за шляхи виведення, оскільки це може призводити до збільшення рівня у плазмі крові одного або обох препаратів та їх метаболітів. При одночасному застосуванні з мікофенолату мофетилем (імуносупресорним препаратом, що застосовується після пересадки органів) підвищується рівень у плазмі крові ацикловіру та неактивного метаболіту мікофенолату мофетилу.

Обережними слід бути також (з моніторингом змін функції нирок) при одночасному призначенні високих доз Валавіру® (4 г і більше) та інших препаратів, що впливають на функцію нирок (наприклад циклоспорину, такролімусу).

#### ***Особливості застосування.***

*Гідратація:* слід підтримувати адекватний рівень рідини, що вводиться, у хворих із підвищеним ризиком дегідратації, особливо у хворих літнього віку.

*Застосування при порушеній функції нирок і у хворих літнього віку*

Ацикловір виводиться нирками, і тому дозу Валавіру® слід зменшити для хворих із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворі літнього віку мають знижену функцію нирок і потребують корекції дози. У пацієнтів з порушеннями функції нирок і у хворих літнього віку підвищується ризик розвитку неврологічних ускладнень, їм необхідний ретельний нагляд для виявлення цих ефектів. Такі реакції є у більшості випадків оборотними після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Застосування більш високих доз Валавіру® при печінковій недостатності та трансплантації печінки*

Щодо застосування більш високих доз Валавіру® (4 г і більше на добу) для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки даних немає, тому необхідно з обережністю призначати більш високі дози Валавіру® таким хворим. Спеціальних досліджень щодо застосування валацикловіру при трансплантації печінки не проводили; однак було встановлено, що профілактика за допомогою високих доз ацикловіру зменшує частоту інфікування та захворювання, спричинених цитомегаловірусом.

### *Застосування при лікуванні оперізувального герпесу*

При лікуванні хворих, особливо з ослабленим імунітетом, необхідно уважно стежити за клінічною відповіддю. Якщо відповідь на лікування недостатня, рекомендується застосування внутрішньовенної противірусної терапії. Пацієнтів з ускладненим оперізувальним герпесом, наприклад з ураженням вісцеральних органів, дисемінацією вірусу, моторною нейропатією, енцефалітом та цереброваскулярними порушеннями слід лікувати внутрішньовенними противірусними засобами.

Крім того, хворим з ослабленим імунітетом, які мають герпетичні ураження очей або мають високий ризик дисемінації хвороби та ураження вісцеральних органів, необхідно лікуватися внутрішньовенними противірусними засобами.

### *Зменшення передачі вірусу генітального герпесу*

Супресивна терапія Валавіром® зменшує ризик передачі генітального герпесу. Вона не виліковує герпетичну інфекцію, а також повністю не виключає ризик передачі вірусу. Додатково до терапії Валавіром® рекомендується, щоб хворі дотримувалися правил безпечного сексу.

### *Застосування при цитомегаловірусній інфекції*

Інформація щодо ефективності препарату, отримана при лікуванні хворих з високим ризиком цитомегаловірусної інфекції з метою профілактики після трансплантації органів показала, що валацикловір слід застосовувати цим пацієнтам, якщо з причин безпеки припинено застосування валганцикловіру або ганцикловіру. Застосування високих доз валацикловіру, необхідне для профілактики цитомегаловірусної інфекції, може спричинити частіше виникнення побічних реакцій, включаючи порушення з боку нервової системи, порівняно із застосуванням нижчих доз, що застосовуються при інших показаннях. Необхідно уважно стежити за функцією нирок пацієнтів та проводити відповідну корекцію доз препарату.

## ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

### **Фертильність**

За даними дослідів на тваринах валацикловір не мав впливу на фертильність. Однак застосування високих парентеральних доз ацикловіру спричиняло тестикулярний ефект у щурів та собак.

Клінічних досліджень з вивчення впливу валацикловіру на фертильність людини не проводили, однак після 6 місяців щоденного застосування ацикловіру у дозі від 400 мг до 1 г змін у кількості, морфології та рухливості сперматозоїдів не спостерігалось.

### **Вагітність**

Дані про застосування валацикловіру у період вагітності обмежені. Валавір® при лікуванні вагітних можна застосовувати лише тоді, коли потенційна користь від лікування матері перевищує можливий ризик для плода. За результатами спостережень не було помічено збільшення вроджених дефектів у новонароджених серед вагітних, які приймали ацикловір порівняно із загальною популяцією таких пацієнтів. Будь-який вроджений дефект не мав унікального або стійкого характеру, щоб можна було визначити єдину причину їх виникнення. З огляду на малу кількість вагітних, за якими проводилося спостереження, достовірного та остаточного висновку щодо безпеки застосування валацикловіру вагітними зробити не можна.

### **Годування груддю**

Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, проникає у грудне молоко. Було встановлено, що після щоденного застосування 500 мг валацикловіру середня пікова концентрація ацикловіру у грудному молоці у 0,5-2,3 (у середньому в 1,4) рази перевищувала концентрацію

ацикловіру у плазмі крові матері. Співвідношення між концентрацією ацикловіру у грудному молоці та плазмі крові матері становить від 1,4 до 2,6 (в середньому 2,2). Середня концентрація ацикловіру у грудному молоці становила 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль). У разі прийому валакцикловіру матір'ю у дозі 500 мг 2 рази на добу дитина з грудним молоком отримує дозу ацикловіру приблизно 0,61 мкг/кг на добу. Період напіввиведення ацикловіру з грудного молока є аналогічним до такого з плазми крові. Незмінений валакцикловір у плазмі крові матері, грудному молоці або сечі немовляти не виявляється.

Призначати Валавір® жінкам у період грудного годування слід з обережністю, лише у випадках клінічної необхідності. Проте ацикловір застосовують для лікування новонароджених з інфекціями, спричиненими вірусом простого герпесу, шляхом внутрішньовенного введення у дозах 30 мг/кг на добу.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Дані клінічних досліджень з цього питання відсутні, фармакологія валакцикловіру не дає підстав очікувати будь-який негативний вплив. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Валавіру®.

### ***Спосіб застосування та дози.***

*Лікування оперізувального герпесу:* дорослим призначати по 1000 мг (2 таблетки) Валавіру® 3 рази на добу, протягом 7 днів.

*Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу*

Хворі з нормальним імунітетом (дорослі): 500 мг (1 таблетка) препарату 2 рази на добу.

Для рецидивних випадків лікування має тривати 3 або 5 днів. При первинному перебігу, який може бути більш тяжким, лікування необхідно продовжити з 5 до 10 днів. Лікування слід розпочинати якомога раніше. Для рецидивних форм інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, ідеальним було б застосування препарату у продромальному періоді або одразу ж після появи перших симптомів. Валавір® може попередити розвиток уражень при рецидивах інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, за умови початку лікування одразу ж після появи перших симптомів захворювання.

Як альтернатива, для лікування лабіального герпесу (губної лихоманки) ефективною дозою Валавіру® є 2000 мг (4 таблетки) 2 рази на добу протягом 1 дня. Другу дозу слід застосувати приблизно через 12 годин (не раніше ніж через 6 годин) після першої дози. При такому режимі дозування термін лікування має тривати не більше 1 дня, оскільки доведено, що триваліше застосування не збільшує клінічну ефективність лікування. Лікування слід розпочинати при появі перших ранніх симптомів лабіального герпесу (відчуття пощипування, свербіж або печіння у ділянці губ).

*Превентивне лікування (супресія) рецидивів інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу:*

- хворим з нормальним імунітетом (дорослі) призначати 500 мг (1 таблетка) препарату 1 раз на добу;

- хворим з імунодефіцитом (дорослі) призначати дозу 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу.

*Зменшення передачі вірусу генітального герпесу.*

Дорослим гетеросексуалам з нормальним імунітетом, які мають 9 або менше загострень на рік, Валавір® призначати інфікованому партнеру у дозі 500 мг 1 раз на добу.

Даних про зменшення передачі вірусу генітального герпесу в інших популяціях хворих немає.

*Профілактика цитомегаловірусної інфекції та хвороби.*

Дорослі та діти віком від 12 років: Валавір® призначати у дозі 2000 мг (4 таблетки) 4 рази на добу якомога раніше після трансплантації. При нирковій недостатності дози зменшуються (див. «Дозування при порушеній функції нирок»). Тривалість лікування становить зазвичай 90 днів, але може бути продовжена для пацієнтів з високим ступенем ризику.

*Дозування при порушеній функції нирок.*

Необхідно обережно призначати валакцикловір хворим з порушенням функції нирок. Обов'язково слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Режим дозування залежить від кліренсу креатиніну та показань та наведений у таблиці.

Терапевтичне показання	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза Валавіру®
<i>Herpes zoster</i> (лікування) дорослі хворі з нормальним імунітетом та хворі з імунодефіцитом	50 і більше 30-49 10-29 менше 10	1 г 3 рази на добу 1 г 2 рази на добу 1 г 1 раз на добу 500 мг 1 раз на добу
<i>Herpes simplex</i> (лікування) дорослі хворі з нормальним імунітетом	30 і більше менше 30	500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз на добу
<i>Herpes labialis</i> (лікування) дорослі хворі з нормальним імунітетом	50 і більше 30-49 10-29 менше 10	2 г 2 рази на добу 1 г 2 рази на добу 500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз
<i>Herpes simplex</i> (запобігання)		
дорослі хворі з нормальним імунітетом	30 і більше менше 30	500 мг 1 раз на добу 250* мг 1 раз на добу
дорослі хворі з імунодефіцитом	30 і більше менше 30	500 мг 2 рази на добу 500 мг 1 раз на добу
Профілактика цитомегаловірусної інфекції	75 і більше 50-74 25-49 10-24 Менше 10 або діаліз	2 г 4 рази на добу 1,5 г 4 рази на добу 1,5 г 3 рази на добу 1,5 г 2 рази на добу 1,5 г 1 раз на добу

\*застосовувати при наявності таблеток препарату у дозі 250 мг.

Пацієнтам, які знаходяться на інтермітуючому гемодіалізі, рекомендується застосовувати ті ж дози Валавіру®, що і пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Дози необхідно призначати після проведення гемодіалізу.

Кліренс креатиніну необхідно постійно контролювати, особливо у періоди, коли функція нирок може швидко змінюватися, наприклад одразу після трансплантації. Відповідно слід змінювати дозу Валавіру®.

#### Дозування при порушеній функції печінки

Змінювати дозу хворим з легким або помірним ступенем цирозу немає потреби (синтезуюча функція печінки збережена). Показники фармакокінетики при пізніх стадіях цирозу (з порушенням синтезуючої функції печінки та наявністю ознак портального блоку) свідчать про відсутність потреби змінювати дозування, однак клінічний досвід обмежений.

Про застосування вищих доз (4000 мг і більше) на добу див. розділ «Особливості застосування».

#### Пацієнти літнього віку

Доза Валавіру® потребує корегування, щоб уникнути можливих порушень функції нирок (див. «Дозування при порушеній функції нирок»).

Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

#### **Діти.**

Застосовується дітям віком від 12 років для профілактики цитомегаловірусної інфекції та хвороби.

#### **Передозування.**

**Симптоми.** При передозуванні валацикловіру повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності та неврологічних симптомів, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ажитацію, зниження розумових здібностей і кому. Могли спостерігатися нудота і блювання. Для запобігання ненавмистному передозуванню слід бути обережним при застосуванні. Багато

випадків передозування були пов'язані із застосуванням препарату для лікування хворих із нирковою недостатністю та хворих літнього віку, яким не було відповідно зменшено дозу.

*Лікування.* Пацієнтам необхідно перебувати під ретельним медичним наглядом для виявлення проявів токсичності. Гемодіаліз значно прискорює виведення ацикловіру з крові і тому його можна вважати оптимальним способом лікування у випадку симптоматичного передозування.

### ***Побічні реакції.***

Серед більш серйозних побічних реакцій були повідомлення про тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру/гемолітичний уремичний синдром, гостру ниркову недостатність та неврологічні порушення.

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку травного тракту:* нудота.

*З боку крові і лімфатичної системи:* лейкопенія (головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом), тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* анафілаксія.

*З боку нервової системи та психічні розлади:* запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей, збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, конвульсії, енцефалопатія, кома. Вищенаведені симптоми є у більшості випадків оборотними і спостерігаються головним чином у хворих із нирковою недостатністю або з іншими факторами схильності (див. розділ «Особливості застосування»). У хворих після трансплантації органів, які отримують валацикловір для профілактики цитомегаловірусної інфекції у високих дозах (8 г на добу), неврологічні реакції виникають частіше, ніж у хворих, які отримують менші дози.

*З боку дихальної системи та органів грудної порожнини:* задишка.

*З боку травного тракту:* дискомфорт у животі, блювання, діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* оборотне збільшення рівня печінкових функціональних тестів. Періодично це описується як гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висип, включаючи явища фотосенсибілізації, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, біль у нирках (може бути асоційований з нирковою недостатністю), гематурія (часто асоційована з іншими порушеннями функції нирок). Повідомлялося про утворення преципітатів ацикловіру у каналцях нирок. Під час лікування слід забезпечити адекватний рівень прийому рідини (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші:* є повідомлення про ниркову недостатність, мікроангіопатичну гемолітичну анемію та тромбоцитопенію (інколи у комбінації) у тяжких хворих з імунодефіцитом, особливо у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-хвороби, які отримували високі дози (8000 мг на добу) валацикловіру протягом тривалого часу у клінічних дослідженнях. Ці ж явища були помічені у пацієнтів з такими ж захворюваннями, які не лікувалися валацикловіром.

***Термін придатності.*** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### ***Упаковка.***

По 6 таблеток у блістері. По 7 блістерів у пачці.

По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру у пачці.

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

**Виробник.**

ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 15.08.2016.



**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ВАЛАВИР**  
**(VALAVIR)**

**Состав:**

*действующее вещество:* valaciclovir;

1 таблетка содержит валацикловира гидрохлорида 556 мг в пересчёте на валацикловир 100 % безводное вещество 500 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (101), повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат;

*состав оболочки:* Sepifilm 050 (метилгидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, ацелированные (или ацетаты сложных эфиров) моно- и диглицериды)), кандурин.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской, покрытые плёночной перламутровой оболочкой, почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противовирусные препараты прямого действия.  
Код АТХ J05A B11.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Валавир – противовирусный препарат, L-валиновый эфир ацикловира, который является аналогом пуринового (гуанин) нуклеозида. В организме человека валацикловир быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин с помощью валацикловиргидролазы. Ацикловир – специфический ингибитор вирусов герпеса с активностью *in vitro* против вирусов простого герпеса I и II типа, вируса *Varicella zoster*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра и вируса герпеса человека VI типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира. На первой стадии фосфорилирования необходима активность вирусоспецифического фермента. Для вируса простого герпеса, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна-Барра это вирусная тимидинкиназа (ТК), которая присутствует только в инфицированных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется при цитомегаловирусной инфекции 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) осуществляется клеточными киназами. Ацикловира трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и инкорпорируется в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полному) разрыву цепи, прекращение синтеза ДНК, и таким образом к блокировке репликации вируса.

Резистентность обусловленная дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда уменьшенная чувствительность к ацикловиру обусловлена появлением штаммов вируса с нарушенной структурой вирусной ТК или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

Широкое мониторирование клинических изолятов вируса простого герпеса и вируса *Varicella zoster* у больных, которые лечились ацикловиром, дало возможность выяснить, что у больных с нормальным иммунитетом вирус с уменьшенной чувствительностью к ацикловиру встречается исключительно редко и не часто проявляется только у больных с тяжелым нарушением иммунитета, например, после трансплантации органов или у реципиентов костного мозга, при проведении химиотерапии злокачественных новообразований и ВИЧ-инфицированных.

Валацикловир ускоряет прекращение боли при лечении опоясывающего герпеса, уменьшает длительность болевого синдрома, а также количество больных с зостерассоциированной болью, в том числе с острой и постгерпетической невралгией.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с помощью валацикловира уменьшает риск острого отторжения трансплантата (больные после пересадки почек), частоту возникновения оппортунистических инфекций и других инфекций, вызываемых вирусом герпеса (вирусом простого герпеса и вирусом *Herpes zoster*).

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция*

После перорального приема валацикловир хорошо всасывается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение, очевидно, происходит с помощью фермента валацикловиргидролазы, выделенного из печени человека. Биодоступность ацикловира при приеме 1 г валацикловира составляет 54 % и не уменьшается во время приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не является дозозависимой. Скорость и степень абсорбции уменьшаются с увеличением дозы, вызывая менее пропорциональное увеличение  $C_{max}$  в пределах терапевтического увеличения доз и уменьшение биодоступности при применении доз больше 500 мг. Средняя пиковая концентрация ацикловира составляет 10 - 37 мкмоль (2,2-8,3 мкг/мл) после применения одноразовой дозы 250-2000 мг валацикловира здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, а медиана времени достижения этой концентрации – 1-2 часа. Пиковая концентрация валацикловира в плазме крови составляет всего 4 % от концентрации ацикловира и наступает в среднем через 30-100 минут и через 3 часа уменьшается ниже измеряемого количества. Фармакокинетические параметры валацикловира и ацикловира после разового и повторного введения подобны.

*Распределение*

Связывание валацикловира с белками плазмы очень низкое – 15 %. Проникновение в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), которое определяется соотношением ЦСЖ/АУС плазмы крови – приблизительно 25 % для ацикловира и метаболита 8-гидроксиацикловир и 2,5 % для метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанин.

*Метаболизм*

После перорального применения валацикловир конвертируется до ацикловира и L-валина через метаболизм первого прохождения в кишечнике и/или печени. В небольшой степени ацикловир конвертируется в метаболиты 9-карбоксиметоксиметилгуанин с помощью алкоголь- и альдегид-дегидрогеназы и в 8-гидроксиацикловир с помощью альдегидоксидазы. Приблизительно 88 % общей экспозиции препарата в плазме крови принадлежит ацикловиру, 11 % – 9-карбоксиметоксиметилгуанину и 1 % – 8-гидроксиацикловиру. Ни валацикловир, ни ацикловир не метаболизируются ферментами цитохрома P450.

*Выведение*

Период полувыведения ацикловира после одноразового и многократного введения валацикловира больным с нормальной функцией почек составляет приблизительно 3 часа. Валацикловир выводится с мочой главным образом в виде ацикловира (более 80 % дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина.

*Особые группы пациентов*

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности период полувыведения ацикловира составляет приблизительно 14 часов.

Вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса существенно не меняют фармакокинетику ацикловира и валацикловира после перорального применения валацикловира. В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира во время поздних стадий беременности площадь под кривой «концентрация-время» ацикловира в фазе плато после

применения валацикловира в дозе 1000 мг была приблизительно в 2 раза выше, чем после применения ацикловира перорально в дозе 1200 мг в сутки.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией фармакокинетические характеристики ацикловира после применения разовой или многократной дозы 1000 мг или 2000 мг валацикловира не изменялись по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

У реципиентов трансплантатов органов, которые получали валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза/сутки, максимальная концентрация ацикловира равнялась или превышала таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели площади под кривой «концентрация-время» были значительно большими.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Лечение опоясывающего герпеса (herpes zoster).

Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес.

Лечение лабиального герпеса (губной лихорадки).

Превентивное лечение (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая генитальный герпес.

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении Валавира в качестве супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

#### ***Противопоказания.***

Валавир противопоказан больным с повышенной чувствительностью к валацикловиру, ацикловиру или к какому-либо компоненту препарата.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Каких-либо клинически значимых форм взаимодействия выявлено не было.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном состоянии с мочой путем активной канальцевой секреции. Какие-либо препараты, которые назначают одновременно и имеют влияние на этот механизм выведения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме крови после применения Валавира. После приема Валавира в дозе 1 г циметидина и пробенецида, которые блокируют канальцевую секрецию, увеличивается площадь под кривой «концентрация/время» ацикловира и уменьшается его почечный клиренс, однако необходимость в изменении дозы отсутствует учитывая широкий терапевтический индекс ацикловира.

Больным, которые получают более высокие дозы Валавира (4 г и более в сутки), следует быть осторожными при одновременном назначении с лекарствами, конкурирующими с ацикловиром за пути выведения, поскольку это может приводить к увеличению уровня в плазме крови одного или обоих препаратов и их метаболитов. При одновременном применении с микофенолата мофетилем (иммуносупрессорным препаратом, применяющимся после пересадки органов) повышается уровень в плазме крови ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

Осторожным следует быть также (с мониторингом изменений функции почек) при одновременном назначении высоких доз Валавира (4 г и более) и других препаратов, влияющих на функцию почек (например циклоспорина, такролимуса).

#### ***Особенности применения.***

*Гидратация:* следует поддерживать адекватный уровень вводимой жидкости у больных с повышенным риском дегидратации, особенно у больных пожилого возраста.

*Применение при нарушенной функции почек и больным пожилого возраста*

Ацикловир выводится почками, и поэтому дозу Валавира следует уменьшить больным с нарушениями функций почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Больные пожилого возраста имеют сниженную функцию почек и нуждаются в коррекции дозы. У пациентов с

нарушениями функций почек и у больных пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, им необходимо тщательное наблюдение для выявления этих эффектов. Такие реакции в большинстве случаев обратимы после прекращения лечения (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Применение более высоких доз Валавира при печеночной недостаточности и трансплантации печени*

О применении более высоких доз Валавира (4 г и более в сутки) для лечения пациентов с заболеваниями печени данных нет, поэтому необходимо с осторожностью назначать более высокие дозы Валавира таким больным. Специальных исследований применения валацикловира при трансплантации печени не проводили; однако было установлено, что профилактика при помощи высоких доз ацикловира уменьшает частоту инфицирования и заболевания, вызванных цитомегаловирусом.

#### *Применение при лечении опоясывающего герпеса*

При лечении больных, особенно с ослабленным иммунитетом, необходимо внимательно следить за клиническим ответом. Если ответ на лечение недостаточный, рекомендуется применение внутривенной противовирусной терапии. Пациентов с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением висцеральных органов, диссеминацией вируса, моторной нейропатией, энцефалитом и цереброваскулярными нарушениями следует лечить внутривенными противовирусными средствами.

Кроме того, больным с ослабленным иммунитетом, которые имеют герпетические поражения глаз или имеют высокий риск диссеминации болезни и поражение висцеральных органов, необходимо лечиться внутривенными противовирусными средствами.

#### *Уменьшение передачи вируса генитального герпеса*

Супрессивная терапия Валавиром уменьшает риск передачи генитального герпеса. Она не излечивает герпетическую инфекцию, а также полностью не исключает риск передачи вируса. Дополнительно к терапии Валавиром рекомендуется, чтобы больные придерживались правил безопасного секса.

#### *Применение при цитомегаловирусной инфекции*

Информация об эффективности препарата, полученная при лечении больных с высоким риском цитомегаловирусной инфекции с целью профилактики после трансплантации органов показала, что валацикловир следует применять этим пациентам, если по причине безопасности прекращено применение валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира, необходимое для профилактики цитомегаловирусной инфекции, может вызывать более частое возникновение побочных реакций, включая нарушения со стороны нервной системы, по сравнению с применением более низких доз, применяемых при других показаниях. Необходимо внимательно следить за функцией почек пациентов и проводить соответствующую коррекцию доз препарата.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

#### **Фертильность**

По данным исследований на животных валацикловир не имел влияния на фертильность. Однако применение высоких парентеральных доз ацикловира вызывало тестикулярный эффект у крыс и собак.

Клинических исследований по изучению влияния валацикловира на фертильность человека не проводили, однако после 6 месяцев ежедневного применения ацикловира в дозе от 400 мг до 1 г изменений в количестве, морфологии и подвижности сперматозоидов не наблюдалось.

#### **Беременность**

Данные о применении валацикловира в период беременности ограничены. Валавир при лечении беременных можно применять только тогда, когда потенциальная польза от лечения матери превышает возможный риск для плода. По результатам наблюдений не было замечено увеличения врожденных дефектов у новорожденных среди беременных, принимавших ацикловир по сравнению с общей популяцией таких пациентов. Какой-либо врожденный дефект не имел уникального или стойкого характера, чтобы можно было определить единственную причину их возникновения. Учитывая малое количество наблюдавшихся

беременных, достоверного и окончательного вывода о безопасности применения валацикловира беременными сделать нельзя.

#### Кормление грудью

Ацикловир, главный метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. Было установлено, что после ежедневного применения 500 мг валацикловира средняя пиковая концентрация ацикловира в грудном молоке в 0,5-2,3 (в среднем в 1,4) раза превышала концентрацию ацикловира в плазме крови матери. Соотношение между концентрацией ацикловира в грудном молоке и плазме крови матери составляет от 1,4 до 2,6 (в среднем 2,2). Средняя концентрация ацикловира в грудном молоке составляла 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль). В случае приема валацикловира матерью в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок с грудным молоком получает дозу ацикловира приблизительно 0,61 мкг/кг в сутки. Период полувыведения ацикловира из грудного молока аналогичен таковому из плазмы крови. Неизменный валацикловир в плазме крови матери, грудном молоке или моче младенца не выявляется.

Назначать Валавир женщинам в период грудного вскармливания следует с осторожностью, только в случаях клинической необходимости. Однако ацикловир применяют для лечения новорожденных с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, путем внутривенного введения в дозах 30 мг/кг в сутки.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют, фармакология валацикловира не дает оснований ожидать какого-либо негативного влияния. Однако во время оценки способности пациента управлять автомобилем и другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных эффектов Валавира.

#### ***Способ применения и дозы.***

*Лечение опоясывающего герпеса:* взрослым назначать по 1000 мг (2 таблетки) Валавира 3 раза в сутки на протяжении 7 дней.

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

Больные с нормальным иммунитетом (взрослые): 500 мг (1 таблетка) препарата 2 раза в сутки.

Для рецидивных случаев лечение должно длиться 3 или 5 дней. При первичном течении заболевания, которое может быть более тяжёлым, лечение нужно продлить с 5 до 10 дней. Лечение следует начинать как можно раньше. Для рецидивирующих форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, идеальным было бы применение препарата в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов. Валавир может предупредить развитие поражений при рецидивах инфекции, вызванных вирусом простого герпеса, при условии начала лечения сразу же после появления первых симптомов заболевания.

Альтернативной для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективной дозой Валавира является 2000 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки в течение 1 дня. Вторую дозу следует применить приблизительно через 12 часов (не ранее чем через 6 часов) после первой дозы. При таком режиме дозирования длительность лечения должна быть не более 1 дня, поскольку доказано, что более длительное применение не увеличивает клиническую эффективность лечения. Лечение следует начинать при появлении первых ранних симптомов лабиального герпеса (ощущение пощипывания, зуд или жжение в области губ).

#### *Профилактическое лечение (супрессия) рецидивов инфекции, вызванных вирусом простого герпеса:*

- больным с нормальным иммунитетом (взрослые) назначать 500 мг (1 таблетка) препарата 1 раз в сутки;
- больным с иммунодефицитом (взрослые) назначать дозу 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки.

#### *Уменьшение передачи вируса генитального герпеса.*

Взрослым гетеросексуалам с нормальным иммунитетом, которые имеют 9 или менее обострений в год, Валавир назначать инфицированному партнеру в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Данных об уменьшении передачи вируса генитального герпеса в других популяциях больных нет.

*Профилактика цитомегаловирусной инфекции и болезни.*

Взрослым и детям старше 12 лет: Валавир назначать в дозе 2000 мг (4 таблетки) 4 раза в сутки как можно раньше после трансплантации. При почечной недостаточности дозы уменьшаются (см. «Дозирование при нарушенной функции почек»). Длительность лечения составляет обычно 90 дней, но может быть увеличена для пациентов с высокой степенью риска.

Дозирование при нарушенной функции почек.

Необходимо осторожно назначать валацикловир больным с нарушениями функций почек. Обязательно следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Режим дозирования зависит от клиренса креатинина и показаний и представлен в таблице.

Терапевтическое показание	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза Валавира
<i>Herpes zoster</i> (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом и больные с иммунодефицитом	50 и более	1 г 3 раза в сутки
	30-49	1 г 2 раза в сутки
	10-29	1 г 1 раз в сутки
	менее 10	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes simplex</i> (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и более	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes labialis</i> (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	50 и более	2 г 2 раза в сутки
	30-49	1 г 2 раза в сутки
	10-29	500 мг 2 раза в сутки
	Меньше 10	500 мг 1 раз
<i>Herpes simplex</i> (профилактика)		
взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и более	500 мг 1 раз в сутки
	менее 30	250 мг* 1 раз в сутки
взрослые больные с иммунодефицитом	30 и более	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика цитомегаловирусной инфекции	75 и более	2 г 4 раза в сутки
	50-74	1,5 г 4 раза в сутки
	25-49	1,5 г 3 раза в сутки
	10-24	1,5 г 2 раза в сутки
	Менее 10 или диализ	1,5 г 1 раз в сутки

\* применять при наличии таблеток препарата в дозе 250 мг.

Пациентам, которые находятся на интермитирующем гемодиализе, рекомендуется применять те же дозы Валавира, что и пациентам с клиренсом креатинина меньше 15 мл/мин. Дозы необходимо назначать после проведения гемодиализа.

Клиренс креатинина необходимо постоянно контролировать, особенно в периоды, когда функция почек может быстро изменяться, например сразу после трансплантации. Соответственно следует менять дозу Валавира.

Дозирование при нарушенной функции печени.

Менять дозу больным с лёгкой или умеренной степенью цирроза нет необходимости (синтезирующая функция печени сохранена). Показатели фармакокинетики при поздних стадиях цирроза (с нарушением синтезирующей функции печени и наличием признаков портального блока) свидетельствуют об отсутствии необходимости менять дозу, однако клинический опыт ограничен.

О применении более высоких доз (4000 мг и более) в сутки см. раздел «Особенности применения».

Пациенты пожилого возраста.

Доза Валавира требует коррекции, чтобы избежать возможных нарушений функции почек (см. «Дозирование при нарушенной функции почек»).

Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

## **Дети.**

Применяется детям с 12 лет для профилактики цитомегаловирусной инфекции и болезни.

## **Передозировка.**

**Симптомы.** При передозировке валацикловира сообщалось о развитии острой почечной недостаточности и неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, снижение умственных способностей и кому. Могли наблюдаться тошнота и рвота. Для предотвращения непреднамеренной передозировки следует быть осторожным при применении. Много случаев передозировки были связаны с применением препарата для лечения больных с почечной недостаточностью и больных пожилого возраста, которым не была соответственно уменьшена доза.

**Лечение.** Пациентам необходимо находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления проявлений токсичности. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из крови и поэтому его можно считать оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

## **Побочные реакции.**

Среди более серьезных побочных реакций были сообщения о тромботической тромбоцитопенической пурпуре/гемолитическом уремическом синдроме, острой почечной недостаточности и неврологических нарушениях.

*Со стороны нервной системы:* головная боль.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения (главным образом наблюдается у больных с иммунодефицитом), тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия.

*Со стороны нервной системы и психические расстройства:* головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей, возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, конвульсии, энцефалопатия, кома. Вышеуказанные симптомы в большинстве случаев обратимы и наблюдаются главным образом у больных с почечной недостаточностью или с другими факторами склонности (см. раздел «Особенности применения»). У больных после трансплантации органов, получающих валацикловир для профилактики цитомегаловирусной инфекции в высоких дозах (8 г в сутки), неврологические реакции возникают чаще, чем у больных, получающих меньшие дозы.

*Со стороны дыхательной системы и органов грудной полости:* одышка.

*Со стороны пищеварительного тракта:* дискомфорт в животе, рвота, диарея.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* обратимое увеличение уровня печеночных функциональных тестов. Периодически это описывается как гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, включая явления фотосенсибилизации, зуд, крапивница, ангионевротический отек.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:* нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в почках (может быть ассоциированная с почечной недостаточностью), гематурия (часто ассоциирована с другими нарушениями функции почек). Сообщалось об образовании преципитатов ацикловира в канальцах почек. Во время лечения следует обеспечить адекватный уровень приема жидкости (см. раздел «Особенности применения»).

*Другие:* есть сообщения о почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации) у тяжелых больных с иммунодефицитом, особенно у больных с поздними стадиями ВИЧ-заболевания, которые получали высокие дозы (8000 мг в сутки) валацикловира на протяжении длительного времени в клинических исследованиях. Эти явления были замечены у пациентов с такими же заболеваниями, которые не лечились валацикловиром.

## **Срок годности.** 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 6 таблеток в блистере. По 7 блистеров в пачке.

По 10 таблеток в блистере. По 1 блистеру в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 15.08.2016.