

Валацикловир - инструкция по применению

Торговое название

Валацикловир-ратиофарм

Международное непатентованное название

Валацикловир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - валацикловира гидрохлорида дигидрата 611.48 мг (эквивалентно валацикловиру 500 мг),

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, натрия стеарил фумарата, целлюлоза порошок,

состав оболочки: гипромеллоза (3cps), гипромеллоза (6cps), титана диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80

Описание

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской, с гравировкой «VL» и буквой «D» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ J05AB11

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Валацикловир является пролекарством ацикловира. При приеме внутрь валацикловира биодоступность ацикловира, полученного в результате трансформации валацикловира, в 3,3 – 5,5 раз выше биодоступности обычного ацикловира. После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется, а также быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Эта трансформация, вероятно, обусловлена действием фермента валацикловиргидролазы, который выделяется в печени человека.

Биодоступность ацикловира при приеме 1000 мг валацикловира составляет 54% и не снижается при одновременном приеме пищи.

Фармакокинетические параметры валацикловира не пропорциональны дозе. Скорость и уровень абсорбции снижаются с увеличением дозировки таким образом, что повышение C_{max} в диапазоне терапевтических дозировок носит сублинейный характер, а биодоступность снижается при приеме

дозировок, превышающих 500 мг. Расчетные фармакокинетические (ФК) параметры ацикловира у здоровых добровольцев с нормальной почечной функцией после однократного приема валацикловира в дозировке от 250 до 2000 мг приведены ниже.

ФК параметры ацикловира		250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
С _{max}	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	Мкг-ч/мл	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

С_{max} = пиковая концентрация; T_{max} = время достижения пиковой концентрации; AUC = площадь под кривой «концентрация – время». Для С_{max} и AUC приведены средние значения ± стандартное отклонение. Для T_{max} приведен диапазон средних значений.

Пиковые концентрации неизмененного валацикловира в плазме крови через 30–100 мин после приема дозы составляют всего 4% от максимальных концентраций ацикловира, а через 3 ч снижаются ниже определяемого уровня. Фармакокинетические профили валацикловира и ацикловира при однократном и повторном применении подобны. Вирус опоясывающего и простого герпеса, а также ВИЧ-инфекция существенно не меняют фармакокинетику ацикловира и валацикловира после перорального приема валацикловира. У реципиентов органов, которые получали валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза/сут, пиковая концентрация ацикловира равнялась или превышала таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные значения AUC были значительно выше.

Распределение

Связывание валацикловира с белками плазмы очень низкое (15%). Степень проникновения в спинномозговую жидкость (СМЖ), определяемая по отношению значения AUC для СМЖ к AUC для плазмы крови, не зависит от почечной функции и составляет около 25% для ацикловира и метаболита 8-ОН-ACV (8-гидрокси-ацикловир) и 2,5% для метаболита CMMG (9-карбоксиметокси-метилгуанин).

Биотрансформация

После приема внутрь валацикловир преобразуется в ацикловир и L-валин в результате пресистемного метаболизма при «первом прохождении» через кишечник и/или печень. Ацикловир в незначительной степени преобразуется в метаболиты CMMG под действием алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и 8-ОН-ACV под действием альдегидоксидазы. Процентное отношение содержания ацикловира и его метаболитов в плазме крови приблизительно следующее: 88% ацикловир, 11% CMMG и 1% 8-ОН-ACV. Метаболизм валацикловира и ацикловира не связан с ферментами цитохрома P450.

Выведение

Валацикловир выводится с мочой, в основном в виде ацикловира (более 80% определяемой дозы) и его метаболита CMMG (около 14% определяемой дозы). В моче также присутствует метаболит 8-ОН-ACV, но в очень незначительных количествах (< 2% определяемой дозы). Менее 1% принятой дозы валацикловира выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения ацикловира из плазмы после однократного и повторного приема валацикловира пациентами с нормальной функцией почек составляет примерно 3 ч.

Отдельные категории пациентов

Почечная недостаточность

Выведение ацикловира коррелирует с почечной функцией, и концентрации ацикловира в крови пациентов с почечной недостаточностью повышаются в случае ухудшения функции почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности период полувыведения ацикловира после приема валацикловира составляет приблизительно 14 ч, по сравнению с 3 ч у пациентов с нормальной почечной функцией.

Концентрации ацикловира и его метаболитов СММГ и 8-ОН-АСВ в плазме крови и СМЖ изучались в равновесном состоянии после многократного приема валацикловира 6 пациентами с нормальной почечной функцией (средние значения клиренса креатинина 111 мл/мин, диапазон от 91 до 144 мл/мин) в дозе 2000 мг каждые 6 ч и 3 пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (средние значения клиренса креатинина 26 мл/мин, диапазон от 17 до 31 мл/мин) в дозе 1500 мг каждые 12 ч. Концентрации ацикловира, СММГ и 8-ОН-АСВ в плазме крови и СМЖ у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью были в среднем в 2, 4, 5 и 6 раз выше, соответственно, чем у пациентов с нормальной почечной функцией.

Печеночная недостаточность

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что у пациентов с печеночной недостаточностью валацикловир превращается в ацикловир в той же степени, что и в случае со здоровыми добровольцами, однако скорость этой трансформации снижается. Период полувыведения ацикловира не изменяется.

Беременные женщины

Исследования фармакокинетики валацикловира и ацикловира на поздних сроках беременности не выявили изменений в фармакокинетическом профиле валацикловира.

Выделение в грудное молоко

После приема внутрь 500 мг валацикловира пиковые концентрации (С_{max}) ацикловира в грудном молоке в 0,5–2,3 раза превышали концентрации ацикловира в плазме крови матери.

Средняя концентрация ацикловира в грудном молоке составляла 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). В случае приема валацикловира матерью в дозе 500 мг 2 раза в сутки с грудным молоком ребенок получит дозу ацикловира, равную около 0,61 мкг/кг/сут. Периоды полувыведения ацикловира из грудного молока и плазмы крови одинаковы. Неизменный валацикловир не определялся в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка.

Фармакодинамика

Противовирусный препарат Валацикловир-Тева является L-валиновым эфиром ацикловира, а ацикловир, в свою очередь, относится к аналогам пуриновых нуклеозидов (гуанина).

В организме человека валацикловир, вероятно при помощи фермента валацикловиргидролазы, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин.

Ацикловир представляет собой специфический ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса и проявляет активность *in vitro* против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, вируса Varicella zoster (VZV), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). Ацикловир конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира.

Первая стадия фосфорилирования требует активности вирусоспецифического фермента. Для ВПГ, VZV и ВЭБ этим ферментом является вирусная тимидинкиназа (ТК), которая присутствует только в клетках, инфицированных вирусом. Для ЦМВ селективность препарата обусловлена тем, что фосфорилирование, по крайней мере, частично, опосредовано продуктом гена фосфотрансферазы UL97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (преобразование из моно- в трифосфат) осуществляется клеточными киназами. Ацикловира трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и блокированию репликации вируса.

Резистентность к препарату обычно развивается вследствие фенотипического дефицита вирусной тимидинкиназы. Иногда снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушенной структурой вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность таких штаммов схожа с вирулентностью вирусов дикого типа.

Изучение клинических изолятов ВПГ и VZV, полученных у больных, принимавших ацикловир для лечения или профилактики, показывает, что у пациентов с нормальным иммунитетом вирус со сниженной чувствительностью к ацикловиру встречается исключительно редко. Даже у пациентов с тяжелыми формами иммунодефицита, например, реципиентов органов или костного мозга, пациентов, проходящих курс химиотерапии злокачественных новообразований, и ВИЧ-инфицированных, снижение чувствительности к ацикловиру – явление нечастое.

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 легким или умеренным иммунодефицитом

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ)

- профилактика цитомегаловирусной инфекции у взрослых после трансплантации паренхиматозных органов

Способ применения и дозы

Опоясывающий герпес и офтальмогерпес

Пациенты должны быть осведомлены о том, что начинать лечение следует как можно раньше, желательно сразу же после диагностирования опоясывающего лишая.

Нет данных об эффективности лечения, начатого через 72 часа с момента появления сыпи, ассоциированной с опоясывающим лишаем.

Иммунокомпетентные взрослые

Дозировка для иммунокомпетентных взрослых: по 1000 мг 3 раза в сутки каждые 8 часов в течение 7 дней (суммарная суточная доза составляет 3000 мг). Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются сниженные дозы, которые определяются в соответствии с клиренсом креатинина (см. пункт «Почечная недостаточность»).

Взрослые пациенты со сниженным иммунитетом

Дозировка для взрослых пациентов со сниженным иммунитетом: по 1000 мг 3 раза в сутки каждые 8 часов в течение 7 дней (суммарная суточная доза составляет 3000 мг). После образования струпьев лечение продолжают еще в течение 2 дней. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются сниженные дозы, которые определяются в соответствии с клиренсом креатинина (см. пункт «Почечная недостаточность»).

У пациентов со сниженным иммунитетом противовирусную терапию начинают в течение одной недели после образования пузырьков или же в любой момент до образования струпьев.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у взрослых

Рекомендуемая доза составляет по 2000 мг 4 раза в сутки каждые 6 часов, и препарат следует назначать как можно раньше после проведения трансплантации.

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются сниженные дозы, которые определяются в соответствии с клиренсом креатинина (см. пункт «Почечная недостаточность»).

Продолжительность курса лечения обычно составляет 90 дней, но в случае с пациентами, входящими в группу высокого риска, может потребоваться более длительная терапия.

Отдельные категории пациентов

Пожилые пациенты

При лечении пожилых пациентов следует учитывать возможность ухудшения почечной функции и корректировать дозу в соответствии с клиренсом креатинина (см. пункт «Почечная недостаточность»). Необходимо обеспечивать адекватную гидратацию организма.

Почечная недостаточность

При приеме валацикловира пациентами с почечной недостаточностью следует соблюдать все необходимые меры предосторожности, в том числе обеспечивать адекватную гидратацию организма. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются сниженные дозы (см. таблицу 1).

Пациенты на гемодиализе принимают валацикловир после завершения процедуры гемодиализа. Рекомендован частый мониторинг клиренса креатинина, особенно в периоды резких изменений почечной

функции, например, сразу после трансплантации почки или приживления трансплантата. Доза валацикловира корректируется соответствующим образом.

Печеночная недостаточность

Результаты исследований безопасности приема валацикловира в дозе 1000 мг взрослыми пациентами с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести (в случае если белковосинтезирующая функция печени сохранена) указывают на отсутствие необходимости в коррекции дозы.

Фармакокинетические параметры пациентов с циррозом на поздних стадиях (с нарушением белковосинтезирующей функции печени и наличием шунтов между портальной системой и общим сосудистым руслом) свидетельствуют об отсутствии необходимости в коррекции дозы, однако клинический опыт применения препарата у этой группы пациентов ограничен.

Таблица 1: Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью

Показания к применению	Клиренс креатинина мл/мин.	Доза Валацикловира-Теваа
<i>Инфекции, вызываемые вирусом Varicella zoster (VZV)</i>		По 1000 мг 3 раза в сутки
	≥ 50	
	30-49	По 1000 мг 2 раза в сутки
	10-29	1000 мг 1 раз в сутки
	10	500 мг 1 раз в сутки
<i>Лечение опоясывающего герпеса у иммунокомпетентных взрослых и взрослых со сниженным иммунитетом</i>		
	≥ 50	По 1000 мг 3 раза в сутки
	30-49	По 1000 мг 2 раза в сутки
	10-29	1000 мг 1 раз в сутки
	10	500 мг 1 раз в сутки
<i>Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ)</i>		
	≥ 75	По 2000 мг 4 раза в сутки
	50 - <75	По 1500 мг 4 раза в сутки
	25 - < 50	По 1500 мг 3 раза в сутки
	10 - <25	По 1500 мг 2 раза в сутки
<i>Профилактика ЦМВ у взрослых и подростков после трансплантации солидных органов</i>	<10 или пациент на диализе	По 1500 мг 2 раза в сутки
		1500 мг 1 раз в сутки

аПациенты на гемодиализе принимают соответствующую дозу после завершения процедуры диализа.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль

Часто ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)

- тошнота, рвота, диарея

- головокружение
- кожные высыпания, включая фоточувствительность, зуд

Не часто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)

- лейкопения, тромбоцитопения (лейкопения отмечается преимущественно у пациентов со сниженным иммунитетом)
- спутанность сознания, галлюцинации, заторможенность, тремор, возбуждение
- одышка
- дискомфорт в эпигастральной области
- обратимое повышение показателей функциональных печеночных тестов (билирубин, печеночные ферменты)
- крапивница
- боль в области почек, кровь в моче (обычно связаны с другими нарушениями со стороны почек)

Редко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$)

- анафилаксия, ангионевротический отек
- атаксия, дизартрия, судороги, энцефалопатия, кома, психотические симптомы, делирий
- нарушение функции почек, острая почечная недостаточность (особенно у пожилых пациентов или у пациентов с нарушением функции почек, принимающих дозировки, превышающие рекомендованные)

Единичные случаи

- отложение в почечных канальцах осадка ацикловира в виде кристаллов.

Во время лечения необходимо обеспечивать адекватное восполнение потери жидкости. Неврологические нарушения (иногда тяжелые) могут быть связаны с энцефалопатией и проявляются в виде спутанности сознания, возбуждения, судорог, галлюцинаций и комы. Указанные симптомы, как правило, обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью или на фоне других предрасполагающих состояний. У пациентов, перенесших трансплантацию органа и получающих высокие дозы валацикловира (8000 мг/сут) для профилактики ЦМВ, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Получены сообщения о почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации) у пациентов с тяжелыми формами иммунодефицита, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, получавших валацикловир в высоких дозах (8000 мг/сут) в течение длительного периода времени в клинических исследованиях. Подобные нарушения отмечались также и у пациентов с аналогичным иммунологическим статусом и сопутствующими заболеваниями, не принимавших валацикловир.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру или любому из вспомогательных веществ
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- клинически выраженные формы ВИЧ инфекции (количество CD4+ менее 100 клеток)

Лекарственные взаимодействия

Валацикловир с осторожностью назначают в сочетании с нефротоксическими препаратами, особенно пациентам с почечной недостаточностью. В том случае если сочетанного применения указанных препаратов избежать не удастся, показан регулярный мониторинг почечной функции. К препаратам, влияющим на функцию почек, относятся: аминогликозиды, органоплатиновые комплексы, йодированные контрастные вещества, метотрексат, пентамидин, фоскарнет, циклоспорин и такролимус.

Ацикловир выводится преимущественно в неизмененном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Циметидин и пробенецид после приема валацикловира в дозе 1000 мг, снижают почечный

клиренс ацикловира и повышают AUC ацикловира на 25% и 45%, соответственно, ингибируя почечный клиренс. При одновременном сочетанном применении циметидина, пробенецида и валацикловира, AUC ацикловира повышается на 65%. Другие препараты (в том числе тенофовир), которые оказывают воздействие или ингибируют активную канальцевую секрецию, также могут повышать концентрации ацикловира посредством указанного механизма. Аналогичным образом сочетанное применение валацикловира может повышать плазменные концентрации других препаратов.

Пациентам, получающим высокие дозы валацикловира (например, для лечения опоясывающего лишая или профилактики ЦМВ), сочетанное применение препаратов, ингибирующих активную канальцевую экскрецию, назначается с осторожностью.

При одновременном применении валацикловира с микофенолата мофетиллом (иммунодепрессант) у пациентов, перенесших трансплантацию органов, повышаются значения плазменной AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила. Однако у здоровых добровольцев сочетанное применение валацикловира и микофенолата мофетила не привело к изменениям пиковых концентраций и значений AUC. Опыт применения указанного сочетания препаратов в клинической практике ограничен.

Особые указания

Уровень гидратации организма

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

Пациенты с почечной недостаточностью и пожилые пациенты

Ацикловир выводится посредством почечного клиренса, поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуются снижение доз. У пациентов пожилого возраста достаточно часто отмечается ухудшение функции почек, поэтому при лечении этой группы пациентов следует учитывать потенциальную необходимость пересмотра режима дозирования и назначения более низких доз препарата. Пациенты с почечной недостаточностью и больные пожилого возраста входят в группу высокого риска развития неврологических осложнений. В таких случаях показан тщательный мониторинг на предмет выявления соответствующих симптомов. 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 более высоких доз валацикловира (≥ 4000 мг/сут) для лечения пациентов с заболеваниями печени. Специальных исследований по изучению валацикловира с вовлечением пациентов, перенесших трансплантацию печени, не проводилось, поэтому суточные дозы, превышающие 4000 мг, следует назначать этой категории пациентов с большой осторожностью.

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 иммунокомпromетированным пациентам с офтальмогерпесом, а также больным, которые входят в группу высокого риска диссеминирования заболевания и поражения висцеральных органов.

Применение для профилактики ЦМВ

Пациенты, принимающие высокие дозы валацикловира для профилактики ЦМВ, более подвержены развитию нежелательных лекарственных реакций, включая нарушения со стороны ЦНС, чем пациенты с другими показаниями, для лечения которых применяются более низкие дозы препарата. Во время лечения показан тщательный мониторинг почечной функции, при выявлении изменений в работе почек, дозы корректируются соответствующим образом.

Беременность

Данных о применении валацикловира при беременности недостаточно, достоверного и безопасного заключения о безопасности препарата при беременности сделать нельзя. Лечение валацикловиrom в период беременности назначается только в том случае, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Ацикловир, главный метаболит валацикловира, выделяется в грудное молоко. Однако при приеме валацикловира в терапевтических дозах воздействие препарата на новорожденных/младенцев с грудным вскармливанием маловероятно, поскольку доза, получаемая ребенком, не превышает 2% от терапевтической дозы внутривенного ацикловира (показанной для лечения неонатального герпеса). Кормящим матерям валацикловиr назначают с осторожностью и только при наличии клинических показаний.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и проводить работы с движущимися механизмами не проводилось. При оценке способности пациента управлять автомобилем или другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных эффектов валацикловира.

Передозировка

Симптомы: сообщалось о случаях острой почечной недостаточности и развития неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, заторможенность и кому. Возможны также тошнота и рвота. Во избежание передозировки при приеме препарата следует соблюдать меры предосторожности. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, которым соответственно не была снижена доза.

Лечение: показано тщательное наблюдение на предмет выявления признаков токсического воздействия препарата. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира и может считаться оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Венгрия

Владелец регистрационного удостоверения

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050040 Республика Казахстан

г.Алматы, проспект Аль-Фараби 19,

Бизнес-центр Нурлы Тау 1 Б, оф. 603

Телефон, факс (727) 311-09-15; 311-07-34

E-mail teva@teva.co.il