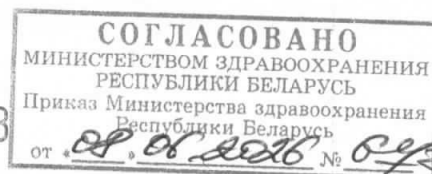


НД РБ

1825Б-2018



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валацикловир, 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валацикловир.

Каждая таблетка содержит 500 мг валацикловира (в виде валацикловира гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: индигокармин алюминиевый лак.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, прямоугольные с закругленными углами, двояковыпуклой поверхностью, имеется ободок, надпись «С 324 500» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Валацикловир показан к применению в следующих случаях:

Инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster* - герпес зостер

Лечение опоясывающего герпеса и офтальмогерпеса у иммунокомпетентных взрослых, а также лечения опоясывающего герпеса у взрослых пациентов с легкой или умеренной иммуносупрессией (см. раздел 4.4).

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ)

Лечение и супрессия инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая:

- лечение впервые выявленного генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков и у взрослых со сниженным иммунитетом;
- лечение рецидивов генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков и у взрослых со сниженным иммунитетом;
- профилактику (супрессию) рецидивов генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков и у взрослых со сниженным иммунитетом;
- лечение лабиального герпеса.

Лечение и супрессия рецидивирующих офтальмологических инфекций, вызванных ВПГ, у иммунокомпетентных взрослых и подростков и у взрослых со сниженным иммунитетом (см. раздел 4.4).

Клинические исследования не проводились у ВПГ-инфицированных пациентов со сниженным иммунитетом вследствие других причин, кроме ВИЧ-инфекции (см. раздел 5.1).

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, возникающей при трансплантации солидных органов, у взрослых и подростков (см. раздел 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение опоясывающего герпеса и офтальмогерпеса

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

Иммунокомпетентные взрослые

Валацикловир назначается в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней (общая суточная доза составляет 3000 мг). Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Взрослые со сниженным иммунитетом

Валацикловир назначается в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение не менее 7 дней (общая суточная доза составляет 3000 мг) и в течение 2 дней после образования корок. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

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

Лечение инфекций, вызванных ВПГ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

Валацикловир назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки (общая суточная доза составляет 1000 мг). Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

При рецидивирующих эпизодах лечение должно продолжаться от 3 до 5 дней. В первичных случаях, которые могут быть более тяжелыми, продолжительность лечения может быть увеличена до 10 дней. Лечение следует начинать как можно раньше. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение лекарственного препарата Валацикловир в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Валацикловир может предотвратить развитие повреждений, если терапия начата при появлении первых признаков и симптомов рецидива ВПГ.

Лечение лабиального герпеса

Для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира взрослым и подросткам в дозе 2000 мг дважды 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 снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» 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 (пощипывание, зуд, жжение).

Взрослые со сниженным иммунитетом

Для лечения ВПГ у пациентов со сниженным 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. Лечение следует начинать как можно раньше. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже). Для достижения максимального клинического эффекта лечение следует начинать в течение первых 48 часов после возникновения симптомов заболевания. Необходимо проводить тщательный мониторинг развития повреждений.

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

У иммунокомпетентных пациентов валацикловир назначается в дозе 500 мг один раз в сутки. У пациентов с очень частыми рецидивами (10 и более в год в отсутствие терапии) дополнительного эффекта можно добиться при назначении валацикловира в суточной дозе 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже). Лечение следует пересматривать после 6-12 месяцев терапии.

Взрослые со сниженным иммунитетом

Рекомендованная доза валацикловира составляет 500 мг 2 раза в сутки. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже). Лечение следует пересматривать после 6-12 месяцев терапии.

Профилактика ЦМВ инфекции у взрослых и подростков (с 12 лет)

Рекомендуется назначать валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, как можно раньше, после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

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 валацикловир следует применять с осторожностью. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс. Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов с нарушениями функции почек (см. дозы при почечной недостаточности в таблице).

1825Б-2018

Терапевтические показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза Валацикловира ^а
Инфекции, вызванные вирусом <i>Varicella zoster</i>		
Лечение опоясывающего герпеса у иммунокомпетентных взрослых и взрослых со сниженным иммунитетом	>50 30-49 10-29 <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 <30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
- взрослые со сниженным иммунитетом	≥30 <30	1000 мг 2 раза в сутки 1000 мг 1 раз в сутки
Лечение лабиального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков (альтернативный однократный режим дозирования)	≥ 50 30-49 10-29 <10	2000 мг дважды в течение 1 дня 1000 мг дважды в течение 1 дня 500 мг дважды в течение 1 дня 500 мг однократно
Супрессия ВПГ-инфекции - иммунокомпетентные взрослые и подростки	≥30 <30	500 мг 1 раз в сутки ^б 250 мг 1 раз в сутки
- взрослые со сниженным иммунитетом	≥30 <30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Цитомегаловирусные инфекции		
Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и подростков	≥75 от 50 до <75 от 25 до <50 от 10 до <25 <10 или на диализе	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

^аПациентам, находящимся на прерывистом гемодиализе, рекомендуется применять валацикловир после окончания сеанса гемодиализа в дни проведения процедуры.

^бДля супрессии ВПГ-инфекций у иммунокомпетентных с анамнезом не менее 10 рецидивов в год улучшения результатов можно добиться при приеме дозы 250 мг два раза в сутки.

Пациентам, находящимся на прерывистом гемодиализе, валацикловир следует назначать после окончания сеанса гемодиализа в дни проведения процедуры. Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

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 лекарственного препарата Валацикловир не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы лекарственного препарата Валацикловир, однако, опыт его клинического применения при данной патологии ограничен. Информацию о применении более высоких доз (4000 мг или более в сутки) см. в разделе 4.4.

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать возможность нарушения функции почек у пожилых пациентов и корректировать дозу соответственно (см. раздел 4.2 «Пациенты с почечной недостаточностью» выше). Необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валацикловир у детей в возрасте до 12 лет не установлена.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к валацикловиру или ацикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

DRESS-синдром, который может быть опасным для жизни или смертельным, был зарегистрирован в связи с применением валацикловира. При назначении препарата пациентам следует проинформировать о признаках и симптомах кожных реакций и внимательно следить за ними. При появлении признаков и симптомов, указывающих на DRESS-синдром, следует немедленно отменить валацикловир и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости). Если у пациента на фоне применения валацикловира развился DRESS-синдром, лечение валацикловиrom возобновлять нельзя.

Степень гидратации организма

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

Применение при почечной недостаточности и пациентами пожилого возраста

Ацикловир элиминируется путем почечного клиренса, поэтому доза валацикловира должна быть снижена у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.2). 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 реакции. В поступавших сообщениях данные нежелательные реакции, в основном, были обратимыми после прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Применение более высоких доз валацикловира при печеночной недостаточности и трансплантации печени

Нет данных о применении лекарственного препарата Валацикловир в более высоких дозах (4000 мг или более в сутки) у пациентов с заболеванием печени. Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились, поэтому таким пациентам следует с осторожностью назначать суточные дозы, превышающие 4000 мг.

Применение для лечения опоясывающего герпеса

Необходимо проведение тщательного мониторинга клинической эффективности, особенно у пациентов со сниженным иммунитетом. Необходимо рассмотреть вопрос о проведении внутривенной противовирусной терапии, если эффективность пероральной терапии недостаточна.

Лечение пациентов с осложненными формами опоясывающего герпеса, т.е. с вовлечением внутренних органов, диссеминированным опоясывающим герпесом, двигательной нейропатией, энцефалитом и цереброваскулярными осложнениями, должно проводиться с применением внутривенной противовирусной терапии.

Кроме того, пациентов со сниженным иммунитетом с офтальмогерпесом или пациентов с повышенным риском диссеминации заболевания или вовлечения внутренних органов необходимо лечить с применением внутривенной противовирусной терапии.

Передача генитального герпеса

При наличии симптомов заболевания пациентов следует предупредить о необходимости избегать сексуальных контактов, даже если лечение противовирусными лекарственными препаратами уже начато. Супрессивная терапия противовирусными лекарственными препаратами значительно снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью. В этих случаях терапия лекарственным препаратом Валацикловир рекомендуется в сочетании с применением защитных средств при сексуальных контактах.

Применение при офтальмологических ВПГ инфекциях

Необходимо проведение тщательного мониторинга клинической эффективности лекарственного 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 к группе повышенного риска возникновения ЦМВ инфекции (например, ЦМВ-положительный донор/ЦМВ-отрицательный реципиент или использование индукционной терапии антилимфоцитарным глобулином), указывают на то, что валацикловир необходимо назначать только пациентам, которым по причинам безопасности противопоказано использование валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира для профилактики ЦМВ инфекций может привести к увеличению частоты нежелательных реакций, включая нарушения со стороны центральной нервной системы, по сравнению с применением более низких доз лекарственного препарата при других показаниях (см. раздел 4.8). Необходимо проводить тщательный мониторинг изменения функции почек и корректировать дозы соответственно (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Валацикловир содержит азокраситель индигокармин алюминиевый лак, который может вызвать аллергические реакции.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валацикловир у детей в возрасте до 12 лет не установлена.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Ацикловир выводится, в основном, в неизмененном виде с мочой с помощью активной почечной секреции. После приема 1000 мг валацикловира циметидин и пробенецид снижают почечный клиренс ацикловира и увеличивают 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 лекарственные препараты (например, тенофовир), принимаемые одновременно, которые конкурируют или препятствуют активной канальцевой секреции, могут увеличить концентрацию 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 лекарственного 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные по использованию валацикловира и относительно большее количество данных по использованию ацикловира во время беременности, полученные из регистров беременности у женщин, получавших валацикловир или ацикловир (активный метаболит валацикловира) внутрь или внутривенно: 111 и 1246 женщин соответственно (29 и 756 беременных соответственно получали валацикловир или ацикловир в первом триместре беременности), и постмаркетинговые данные не показали увеличения числа врожденных дефектов у детей или фето/неонатальной токсичности. Исследования на животных не выявили репродуктивной токсичности валацикловира (см. раздел 5.3).

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

Лактация

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, выделяется с грудным молоком. Тем не менее, при приеме кормящей матерью валацикловира в терапевтических дозах влияние на детей, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, так как доза, получаемая ребенком с грудным молоком, составляет менее 2% от терапевтической дозы при внутривенном введении ацикловира для лечения неонатального герпеса (см. раздел 5.2). Валацикловир следует с осторожностью назначать во время кормления грудью и только по клиническим показаниям.

Фертильность

При пероральном приеме валацикловир не вызывал нарушений фертильности у крыс. При парентеральном введении высоких доз ацикловира у крыс и собак наблюдались атрофия яичек и асперматогенез. Исследования влияния валацикловира на фертильность человека не проводились, однако у 20 пациентов, в течение 6 месяцев, ежедневно принимавших от 400 до 1000 мг ацикловира, не наблюдалось изменений в численности сперматозоидов, их подвижности и морфологии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по оценке влияния приема валацикловира на способность управлять транспортными средствами 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 лекарственного препарата Валацикловир.

4.8. Нежелательные реакции

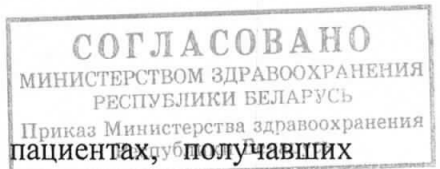
Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми при применении препарата Валацикловир как минимум по одному показанию в ходе клинических исследований, были головная боль и тошнота. Более подробная информация о серьезных нежелательных реакциях, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, неврологические расстройства и DRESS-синдром (см. раздел 4.4), представлена ниже.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота возникновения нежелательных реакций определялась на основании данных клинических исследований в случае установления причинно-следственной связи с применением валацикловира.

Для нежелательных реакций, сведения о которых получены в ходе постмаркетингового наблюдения, и которые не наблюдались в клинических исследованиях, категория частоты определялась на основании наиболее консервативного подхода точечной оценки («правило трех»). Для нежелательных реакций, которые были выявлены в ходе постмаркетингового опыта применения, а также наблюдались в клинических испытаниях, категория частоты определялась на основании частоты в исследованиях. Данные о безопасности в базе данных

1825Б-2018



клинических исследований основана на информации о 5855 валацикловир в ходе клинических исследований по различным показаниям (лечение опоясывающего герпеса, лечение/супрессия генитального герпеса и лечение лабиального герпеса).

Данные клинических исследований

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто - тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто - лейкопения, тромбоцитопения. О развитии лейкопении сообщалось, в основном, у иммунокомпрометированных пациентов.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко - анафилаксия.

Психические нарушения и нарушения со стороны нервной системы:

часто - головокружение;

нечасто - спутанность сознания, галлюцинации, нарушения сознания, возбуждение, тремор;

редко - атаксия, дизартрия, судороги, энцефалопатия, кома, психотические симптомы, делирий.

Неврологические нарушения, иногда тяжелые, могут быть связаны с энцефалопатией и включают спутанность сознания, возбуждение, судороги, галлюцинации, кому. Эти симптомы, в основном, обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний (см. раздел 4.4). У пациентов с трансплантированным органом, получающих высокие дозы (8000 мг в сутки) лекарственного препарата Валацикловир для профилактики ЦМВ инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз по другим показаниям.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
нечасто - диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто - рвота, диарея;

нечасто - дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто - обратимые нарушения функциональных печеночных тестов (например, билирубин, печеночные ферменты).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - сыпь, включая проявления фоточувствительности, зуд;

нечасто - крапивница;

редко - ангионевротический отек;

частота неизвестна - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - боль в области почек, гематурия (часто связанная с другими нарушениями со стороны почек);

редко - нарушения функции почек, острая почечная недостаточность (особенно у пожилых пациентов или у пациентов с нарушениями функции почек, получающих дозы лекарственного препарата, превышающие рекомендуемые);

частота неизвестна - тубулоинтерстициальный нефрит.

Боли в области почек могут быть связаны с нарушением функции почек.

Поступали сообщения о случаях осаждения кристаллов ацикловира в просвете почечных канальцев. Необходимо обеспечить адекватный прием жидкости во время лечения (см. раздел 4.4).

Дополнительная информация о применении у особых групп пациентов

У пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получавших высокие дозы валацикловира (8000 мг в сутки) в течение длительного периода времени в клинических исследованиях, 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 валациклоvir.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

У пациентов, получавших дозы валацикловира, превышающие рекомендуемые, наблюдались острая почечная недостаточность и неврологические симптомы, включая спутанность сознания, галлюцинации, 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 функции почек и пациентов пожилого

возраста, получавших повторные дозы валацикловира при отсутствии надлежащего снижения дозы.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты системного действия. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB11.

Механизм действия

Валацикловир, противовирусный препарат, представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида гуанина.

В организме человека валацикловир быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин, вероятно, ферментом валацикловиргидролазой. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса варицелла зостер (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира.

Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует только в пораженных вирусом клетках.

Частично селективность фосфорилирования поддерживается у цитомегаловируса опосредованно через продукт гена фосфотрансферазы UL-97. Эта необходимость активации ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

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

Фармакодинамические эффекты

Резистентность к ацикловиру обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

При мониторинге пациентов, получавших ацикловир для лечения или профилактики, клинические штаммы ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к ацикловиру крайне редко выявлялись у иммунокомпетентных пациентов и в редких случаях у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, после трансплантации органа или костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Клиническая эффективность и безопасность

Инфекции, вызванные вирусом Varicella zoster

Валацикловир способствует купированию болевого синдрома: уменьшает его продолжительность и сокращает процент пациентов с болями, вызванными опоясывающим герпесом, а у пациентов старше 50 лет, включая острую постгерпетическую невралгию. Валацикловир снижает риск поражения глаз, как осложнения опоясывающего герпеса. У пациентов с ослабленным иммунитетом обычно считается стандартной внутривенная терапия для лечения опоясывающего герпеса; однако, ограниченные данные указывают на клиническую пользу валацикловира при лечении инфекции ВЗВ (опоясывающего герпеса) у некоторых пациентов с ослабленным иммунитетом, у пациентов с раком солидных органов, ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, лимфомой, лейкозией и трансплантатами стволовых клеток.

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ)

Валацикловир при офтальмогерпесе, вызванным ВПГ, следует назначать в соответствии с протоколом лечения. В исследовании ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивами аногенитального герпеса среднее количество CD4+ составляло >100 клеток/мм³. Валацикловир в дозе 500 мг два раза в сутки превосходил дозу 1000 мг один раз в сутки для подавления симптоматических рецидивов. Валацикловир в дозе 1000 мг два раза в сутки для лечения рецидивов был сравним с пероральным приемом ацикловира в дозе 200 мг пять раз в сутки по длительности эпизода герпеса. Применение валацикловира у пациентов с тяжелым иммунодефицитом не изучалось.

Документально подтверждена эффективность валацикловира для лечения других кожных инфекций, вызываемых ВПГ. Валацикловир показал эффективность при лечении лабиального герпеса, мукозита, вызванного химиотерапией или лучевой терапией, реактивации ВПГ после косметической чистки лица и герпеса борцов. Основываясь на историческом опыте применения ацикловира, валацикловир оказался столь же эффективным, как и ацикловир при лечении многоформной эритемы, герпетической экземы и герпетического панариция. Было доказано, что валацикловир снижает риск передачи генитального герпеса у иммунокомпетентных пациентов при приеме внутрь в сочетании с применением защитных средств при сексуальных контактах.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки передачи генитального герпеса было проведено с участием 1484 моногамных, гетеросексуальных, иммунокомпетентных взрослых пар. Пары были несовместимы по инфекции ВПГ-2. Результаты показывают снижение риска на 75% (симптоматическое инфицирование ВПГ-2), 50% (сероконверсия ВПГ-2) и 48% (общее инфицирование ВПГ-2) при применении валацикловира по сравнению с плацебо. Среди пациентов, участвовавших в дополнительном исследовании, валацикловир значительно снижал выделение вируса на 73 % по сравнению с плацебо (дополнительную информацию см. в разделе 4.4).

Цитомегаловирусная инфекция (см. раздел 4.4)

Применение валацикловира для профилактики ЦМВ инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию паренхиматозных органов (почки, сердце), снижает частоту острого

отторжения трансплантата, оппортунистических инфекций и других инфекций (ВЗВ, ВПГ). Сравнительные исследования по оценке определения оптимального терапевтического лечения пациентов после трансплантации паренхиматозных органов по сравнению с валганцикловиром отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Валацикловир – это пролекарство ацикловира. Биодоступность ацикловира, полученного из валацикловира, в 3,5-5,5 раз больше, чем наблюдается для перорального ацикловира.

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение, вероятно, катализируется ферментом валацикловиргидролазой, выделенным из печени человека. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира равна 54% и не зависит от приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не пропорциональна дозе. Скорость и степень всасывания уменьшается с увеличением дозы, что приводит к непропорциональному увеличению C_{max} в диапазоне терапевтических доз и к снижению биодоступности при приеме дозы выше 500 мг. Фармакокинетические параметры ацикловира после однократного приема валацикловира в дозе 250-2000 мг у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек представлены в таблице ниже.

Фармакокинетические параметры		250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
C_{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	ч.мкг/мл	5,50±0,82	11,1±1,75	18,9±4,51	29,5±6,36

C_{max} = пиковая концентрация; T_{max} = время достижения пиковой концентрации; AUC = площадь под кривой «концентрация-время». Значения C_{max} и AUC показывают среднее значение ± стандартное отклонение. Значение T_{max} показывают медиану и диапазон.

Пиковая концентрация валацикловира в неизменной форме в плазме составляет лишь 4% от пиковой концентрации ацикловира, медиана времени ее достижения - 30-100 минут после приема дозы, через 3 часа уровень концентрации находится на уровне предела количественного определения или ниже его. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после однократного и многократного приема. Поясывающий герпес, простой герпес и ВИЧ-инфекция не вызывают значительных изменений в фармакокинетике валацикловира и ацикловира после приема внутрь валацикловира по сравнению со здоровыми добровольцами.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, пик концентрации ацикловира равен или превосходит таковой у здоровых добровольцев, получающих такую же дозу лекарственного препарата, а суточные показатели AUC у них значительно выше.

Распределение

Степень связывания валацикловира с белками плазмы очень низка (всего 15%). Проникновение в спинномозговую жидкость (СМЖ), определяемое по соотношению AUC в

СМЖ к АUC в плазме крови, не зависит от состояния функции печени и составляет около 25% для ацикловира и метаболита 8- гидроксиацикловира (8-ОН-ACV) и около 2,5% для метаболита 9- (карбоксиметокси)метилгуанина (СММГ).

Биотрансформация

После приема внутрь валациклоvir превращается в ациклоvir и L-валин посредством пресистемного метаболизма в кишечнике и/или печеночного метаболизма. В небольшой степени ациклоvir преобразуется в метаболит СММГ с помощью алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и в 8-ОН-ACV - с помощью альдегидоксидазы. Около 88% общей экспозиции лекарственного препарата в плазме крови обусловлено ациклоviром, 11%-СММГ и 1% - 8-ОН-ACV. Ни валациклоvir, ни ациклоvir не метаболизируются ферментами цитохрома Р450.

Элиминация

Валациклоvir выводится из организма с мочой преимущественно в виде ацикловира (более 80% дозы) и метаболита ацикловира СММГ (около 14% дозы). Метаболит 8-ОН-ACV обнаруживается в моче лишь в небольших количествах (<2% дозы). В неизменном виде элиминируется менее 1% препарата. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ацикловира из плазмы после однократного и многократного приема валацикловира составляет около 3 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Выведение ацикловира коррелирует с функцией почек, экспозиция ацикловира увеличивается с увеличением степени тяжести почечной недостаточности. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности средний период полувыведения ацикловира после приема валацикловира составляет около 14 часов, по сравнению с 3 часами у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Равновесные концентрации ацикловира и его метаболитов (СММГ и 8-ОН-ACV) в плазме и спинномозговой жидкости оценивались после многократного приема валацикловира у 6 пациентов с нормальной функцией почек (средний клиренс креатинина 111 мл/мин, диапазон 91-144 мл/мин), получавших 2000 мг каждые 6 часов, и у 3 пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (средний клиренс креатинина 26 мл/мин, диапазон 17-31 мл/мин), получавших 1500 мг каждые 12 часов. Концентрации ацикловира, СММГ и 8-ОН-ACV в плазме и в спинномозговой жидкости были соответственно в среднем в 2,4 и 5-6 раз выше у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетические данные указывают на то, что нарушения функции печени снижают скорость преобразования валацикловира в ациклоvir, однако не влияют на степень преобразования. Период полувыведения ацикловира остается неизменным.

Беременные женщины

Изучение фармакокинетики валацикловира и ацикловира у женщин на поздних сроках беременности указывает на то, что беременность не влияет на фармакокинетику валацикловира.

Выделение в грудное молоко

После приема внутрь валацикловира в дозе 500 мг максимальные концентрации ацикловира (Смах) в грудном молоке варьировали в диапазоне от 0,5 до 2,3 раз от соответствующей

сывороточной концентрации ацикловира у матери. Средняя концентрация ацикловира в грудном молоке составила 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок, находящийся на грудном вскармливании, будет получать суточную пероральную дозу ацикловира, равную 0,61 мг/кг. Период полувыведения ацикловира из грудного молока был подобен периоду полувыведения из сыворотки. Неизмененный валацикловир не обнаруживался в материнской сыворотке, молоке или моче ребенка.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании исследований фармакологической безопасности, дозозависимой токсичности, генотоксичности и канцерогенных свойств.

Валацикловир не влиял на фертильность у самцов и самок крыс, получавших препарат перорально.

Валацикловир не был тератогенным ни у крыс, ни у кроликов. Валацикловир почти полностью метаболизируется до ацикловира. Подкожное введение ацикловира в международно признанных тестах не вызывало тератогенных эффектов у крыс или кроликов. В дополнительных исследованиях на крысах наблюдались аномалии развития плода и токсичность для матери при подкожных дозах, при которых уровень ацикловира в плазме крови составлял 100 мкг/мл (более чем в 10 раз выше, чем однократная доза 2000 мг валацикловира у людей с нормальной функцией почек).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза

Кросповидон

Гипромеллоза

Магния стеарат

Опадрай голубой 13B50647

Состав Опадрая голубого 13B50647:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол/полиэтиленгликоль 400

Индигокармин алюминиевый лак

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или по 20 таблеток в банки полимерные с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия, или по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

Одну банку или 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.



ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено: «Джубилант Дженерикс Лтд.», Индия

Расфасовано и упаковано: РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Валацикловир доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>