

5509 - 2016

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЛТРЕКС / VALTREX

Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг



2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит действующее

вещество валацикловира гидрохлорид 556 мг (эквивалентно 500 мг валацикловира).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг

Описание: Белая таблетка, покрытая оболочкой, ядро таблетки белого или почти белого цвета. Двояковыпуклая, продолговатая, без риски, на одной стороне выгравирована надпись GX CF1.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Инфекции, вызванные вирусом Varicella zoster - герпес зостер

Лечение опоясывающего герпеса и офтальмогерпеса у иммунокомпетентных взрослых, а также лечение опоясывающего герпеса у взрослых 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.

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

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

Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек).

Взрослые со сниженным иммунитетом

Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек).

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 (с 12 лет)

Иммунокомпетентные взрослые и подростки (с 12 лет)

Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек).

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 препарата Валтрекс в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек).

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 Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек). 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 с 12 лет***Иммунокомпетентные взрослые и подростки с 12 лет***

У иммунокомпетентных пациентов Валтрекс назначается в дозе 500 мг один раз в сутки. У пациентов с очень частыми рецидивами (10 и более в год в отсутствии терапии) дополнительного эффекта можно добиться при назначении Валтрекс 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 4.2 Пациенты с нарушением функции почек). Лечение следует пересматривать после 6-12 месяцев терапии.

Взрослые со сниженным иммунитетом

Рекомендованная доза Валтрекс составляет 500 мг 2 раза в сутки. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2 Пациенты с нарушением функции почек). Лечение следует пересматривать после 6-12 месяцев терапии.

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

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

Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2 Пациенты с нарушением функции почек).

Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у больных с высоким риском лечение может быть более длительным.

Особые группы пациентов**Пациенты с нарушением функции почек**

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

НД РБ
5509 - 2016



Терапевтические показания	Клиренс креатинина мл/мин	Доза Валтрекс*
Инфекции, вызванные вирусом Varicella zoster		
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 -взрослые со сниженным иммунитетом	≥ 30 <30 ≥ 30 <30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки 1000 мг 2 раза в сутки 1000 мг 1 раз в сутки
Лечение лабиального герпеса у иммунокомпетентных взрослых и подростков (альтернативный однодневный режим дозирования)	≥ 50 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 -взрослые со сниженным иммунитетом	≥ 30 < 30 ≥ 30	500 мг 1 раз в сутки** 250 мг 1 раз в сутки 500 мг 2 раза в сутки

	< 30	500 мг 1 раз в сутки
Цитомегаловирусные инфекции		
Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и подростков	≥ 75	2000 мг 4 раза в сутки
	от 50 до <75	1500 мг 4 раза в сутки
	от 25 до <50	1500 мг 3 раза в сутки
	от 10 до <25	1500 мг 2 раза в сутки
	< 10 или на диализе	1500 мг 1 раз в сутки

*Пациентам, находящимся на прерывистом гемодиализе, рекомендуется применять Валтрекс после окончания сеанса гемодиализа в дни проведения процедуры.

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

У пациентов, находящихся на прерывистом гемодиализе, Валтрекс следует назначать после окончания сеанса гемодиализа. Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза Валтрекса корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

На основании исследования с применением однократной дозы валацикловира 1000 мг у взрослых пациентов с циррозом печени легкой или средней степени тяжести (при сохраненной синтетической функции печени) коррекции дозы препарата Валтрекс 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 препарата Валтрекс, 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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валтрекс у детей младше 12 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста

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



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

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

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 эффектов, поэтому необходимо тщательно отслеживать эти эффекты. В поступавших сообщениях данные нежелательные реакции, в основном, были обратимыми после прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Применение более высоких доз Валтрекс при печеночной недостаточности и трансплантации печени

Нет данных о применении препарата Валтрекс в более высоких дозах (4000 мг или более в сутки) у пациентов с заболеванием печени. Специальные исследования по изучению действия Валтрекс 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 препаратами уже начато. Супрессивная терапия противовирусными препаратами значительно снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью. В этих случаях терапия препаратом Валтрекс рекомендуется в сочетании с применением защитных средств при сексуальных контактах.

Применение при офтальмологических ВПГ инфекциях

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

Применение при ЦМВ инфекциях

Данные об эффективности валацикловира у пациентов, перенесших трансплантацию органов (~200), относящихся к группе повышенного риска возникновения ЦМВ инфекции (например, ЦМВ-положительный донор/ЦМВ-отрицательный реципиент или использование индукционной терапии антитимоцитарным 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 препарата при других показаниях (см. раздел 4.4). Необходимо проводить тщательный мониторинг изменения функции почек и корректировать дозы соответственно (см. раздел 4.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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

Ацикловир выводится, в основном, в неизменном виде с мочой с помощью активной 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 валацикловиrom повышают AUC ацикловира примерно на 65%. Другие лекарственные средства (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 средств.

У пациентов с более высокой экспозицией ацикловира при приеме валацикловира (например, для лечения опоясывающего герпеса или профилактики ЦМВ), необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения с препаратами,

ингибирующими активную почечную канальцевую секрецию.

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

4.6 Фертильность, беременности 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.

Валтрекс 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 влияния 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 автомобилем и работать с механизмами не проводились. При определении способности пациента управлять автомобилем и работать с техникой необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль возможных нежелательных реакций после приема препарата Валтрекс.



4.8 Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми при применении препарата Валтрекс как минимум по одному показанию в ходе клинических исследований, являлись головная боль и тошнота. Подробная информация о более 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.

Категории частоты:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: $\geq 1/100$, но $< 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1000$, но $< 1/100$

Редко: $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$

Очень редко: $< 1/10000$.

Частота на основании имеющихся данных оценить невозможно
неизвестна:

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 пост-маркетингового 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 пост-маркетингового опыта применения, а также наблюдались в клинических исследованиях, категория частоты определялась на основании частоты в исследованиях. Данные о безопасности в базе данных клинических исследований основаны на информации о 5855 пациентах, получавших валациклоvir в ходе клинических исследований по различным показаниям (лечение опоясывающего герпеса, лечение/супрессия генитального герпеса и лечение лабиального герпеса).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения

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, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома, делириум.

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 средства Валтрекс 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: рвота, диарея.

Нечасто: дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчных путей

Нечасто: обратимые нарушения функциональных печеночных тестов (билирубин, печеночные ферменты и т.д.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: высыпания, включая проявления фоточувствительности, зуд

Нечасто: крапивница.

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.4)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящий 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 препарата, превышающие рекомендуемые).

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).

Частота неизвестна: тубулоинтерстициальный нефрит.

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 ежедневно) 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 валацикловир.

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

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел: +37517 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы и признаки:

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 Валтрекс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: [J05AB11]

5.1 Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Валацикловир, противовирусное средство, 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 валацикловиригидролазой. 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.

Фармакодинамика

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Валацикловир – это пролекарство ацикловира. Биодоступность ацикловира, полученного из валацикловира, в 3,3 – 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 ацикловира	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 $\pm$ стандартное отклонение. Значение $T_{\max}$ показывает медиану и диапазон.

Пиковая концентрация валацикловира в неизмененной 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. Валациклоvir и ациклоvir имеют аналогичные фармакокинетические параметры после однократного и многократного приема. Опоясывающий герпес, простой герпес и ВИЧ-инфекция не вызывают значительных изменений в фармакокинетике валацикловира и ацикловира после приема внутрь валацикловира, по сравнению со здоровыми взрослыми. У реципиентов трансплантатов органов, получающих валациклоvir в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, пик концентрации ацикловира равен или превосходит таковой у здоровых добровольцев, получающих такую же дозу 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 AUC 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).

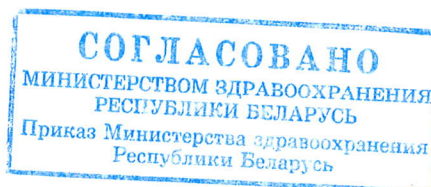
Биотрансформация

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 препарата в плазме крови обусловлено ацикловиrom, 11% – СММГ и 1% – 8-ОН-ACV. Ни валациклоvir, ни ациклоvir не метаболизируются ферментами цитохрома P450.

Выведение

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 неизмененном 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-АСV) 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-АСV 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 ацикловир, 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 ($C_{\max}$) 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 безопасности, дозозависимой токсичности, генотоксичности, и канцерогенных свойств.

Валацикловир не влиял на фертильность у самцов или самок крыс, получавших его 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 разовая доза валацикловира 2000 мг у людей с нормальной функцией почек).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон К 90, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, концентрат белого красителя YS-1-18043, карнаубский воск.

Оболочка таблетки: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80.

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

6.5 Вид и содержимое внешней упаковки

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 14 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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

Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK
980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

НД РБ
5509 - 2016



**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО
УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

7638/06/11/12/16/19

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 27.04.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

12.2022

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.