МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001186 - 200813
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Валцикон®
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

ЗАО «Вертекс», Россия

Торговое наименование: Валцикон®

Международное непатентованное наименование: валацикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка содержит:
Активное вещество: валацикловира гидрохлорид – 556,00 мг (в пересчете на валацикловир 500,00 мг).
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 95,00 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 14,00 мг, кросповидон – 28,00 мг, магния стеарат – 7,00 мг.
Пленочная оболочка: [гипромеллоза – 10,50 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4,07 мг, тальк – 4,12 мг, титана диоксид – 2,31 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия – белая, содержащая гипромеллозу (50%), гидроксипропилцеллюлозу (19,4%), тальк (19,6%), титана диоксид (11%)] – 21,00 мг.

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусное средство.

Код АТХ: J05AB11

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Валацикловир – нуклеозидный ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В организме человека валацикловир полностью превращается в ацикловир и L-валин. Ацикловир *in vitro* обладает специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов (Herpes simplex 1,2 типов), вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ – вируса варицелла-зостер, Varicella zoster), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму ацикловиртрифосфат. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у цитомегаловируса и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL 97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.
Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловиртрифосфат 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.

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко (менее 0,1%), но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, например, с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда 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.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени – валацикловиргидролазой.

После однократного приема 250-2000 мг валацикловира средняя максимальная концентрация (C_{max}) ацикловира в плазме крови у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет в среднем 10-37 мкмоль/л (2,2-8,3 мкг/мл), а среднее время достижения максимальной концентрации 1-2 ч. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи. C_{max} валацикловира в плазме крови составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 мин после приема препарата; через 3 ч уровень C_{max} остается прежним или снижается. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

Связь с белками валацикловира – 13-18%, ацикловира – 9-33%. Ацикловир хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая головной мозг, почки, легкие, печень, водянистую влагу, слезную жидкость, кишечник, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку и секрет влагалища, сперму, амниотическую жидкость, спинномозговую жидкость (50% от концентрации в плазме), жидкость герпетических пузырьков. Наиболее высокие концентрации создаются в почках, печени и кишечнике. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Выведение

Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизмененном виде выводится менее 1% препарата. Период полувыведения (T½) валацикловира составляет менее 30 мин, ацикловира – 2,5-3,3 ч. У пожилых пациентов (65-83 лет) T½ ацикловира составляет 3,3-3,7 ч, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности – примерно 14 ч.

Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не нарушается у пациентов, инфицированных вирусами ВПГ и ВЗВ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ацикловира после приема внутрь валацикловира в дозе 1000 мг и 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза /сутки, C_{max} ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели площади под фармакокинетической кривой (AUC) были значительно выше.

На поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель площади под фармакокинетической кривой после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг в сутки.

Показания к применению

Взрослые:

- лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster) (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию);
- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом Herpes simplex 1,2 типа, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Herpes genitalis), а также лабиальный герпес (Herpes labialis);
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом Herpes simplex 1,2 типа, включая генитальный герпес;
- профилактика передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении препарата в качестве супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом;

Взрослые и дети в возрасте от 12 лет и старше:

- профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (ВПГ, ВЗВ) после трансплантации органов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата; ВИЧ-инфекция при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100 в 1 мкл; детский возраст (до 12 лет при профилактике цитомегаловирусной инфекции после трансплантации, до 18 лет – по остальным показаниям).

С осторожностью

Печеночная/почечная недостаточность, пожилой возраст, гипогидратация, одновременный прием нефротоксичных лекарственных средств, беременность, период лактации, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции у пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Имеются ограниченные данные по применению валацикловира при беременности. Валацикловир применяют только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Зарегистрированные данные об исходе беременности у женщин, принимавших валацикловир или ацикловир (активный метаболит валацикловира), не показали увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир при беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности применения валацикловира при беременности сделать нельзя.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, выделяется с грудным молоком. После приема валацикловира внутрь в дозе 500 мг, C_{max} ацикловира в грудном молоке в 0,5-2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляло 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира внутрь в дозе 500 мг 2 раза/сутки ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме ацикловира внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сут.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой.

Лечение опоясывающего лишая (Herpes zoster)

Взрослые:

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ

Взрослые:

Рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

В более тяжелых случаях дебюта заболевания следует начинать как можно раньше, а его продолжительность может быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2 г два раза в день. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не раньше, чем через 6 часов) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения составляет 1 сутки. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ

Взрослые:

У пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг один раз в сутки.

У пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Инфицированным иммунокомпетентным лицам с рецидивами не более 9 раз в год рекомендуемая доза валацикловира составляет 500 мг 1 раз в день в течение года и более каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют.

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше:

Рекомендуемая доза составляет 2 г 4 раза в день, назначается как можно раньше после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина.

Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых ВПГ, профилактика (супрессия) рецидивов инфекции, вызванной ВПГ, профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. режим дозирования в Таблице 1). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Опыта применения валацикловира у детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м^2 нет.

Таблица 1

Показания	**Клиренс креатинина, мл/мин**	**Доза валацикловира**
Опоясывающий лишай (Herpes zoster)	15-30 менее 15	1 г 2 раза в день 1 г 1 раз в день
Лечение инфекции, вызванной ВПГ (по схеме 500 мг 2 раза в сутки)	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза в день в течение одних суток)	31-49 15-30 менее 15	1 г дважды в течение одного дня 500 мг дважды в течение одного дня 500 мг однократно

78067

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
- пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в день
- пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз в день
- снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз в день

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять валацикловир сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин.

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации

Режим назначения валацикловира у больных с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с Таблицей 2.

Таблица 2

Клиренс креатинина, мл/мин	**Доза валацикловира**
75 и более	2 г 4 раза в день
от 50 до менее 75	1,5 г 4 раза в день
от 25 до менее 50	1,5 г 3 раза в день
от 10 до менее 25	1,5 г 2 раза в день
менее 10 или диализ*	1,5 г 1 раз в день

* У пациентов, находящихся на гемодиализе, валацикловир следует назначать после окончания сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, 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 нарушением функции печени

У взрослых пациентов с нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекции дозы валацикловира не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием порто-кавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу валацикловира, однако, клинический опыт при данной патологии ограничен.

Дети в возрасте до 12 лет

Нет данных о применении препарата Валцикон у детей.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Побочное действие

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, психотические симптомы, ажитация, снижение умственных способностей, атаксия, кома, спутанность или угнетение сознания, дизартрия, энцефалопатия, мания, галлюцинации, судороги, тремор. Указанные реакции обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У больных с трансплантированным органом, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) для профилактики цитомегаловирусной инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме в более низких дозах.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, чувство дискомфорта в животе, рвота, диарея, обратимые нарушения функциональных печеночных проб (повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), которые иногда расценивают как проявления гепатита.

78067

Со стороны системы кроветворения: лейкопения (в основном отмечается у больных со сниженным иммунитетом), тромбоцитопения, анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
Со стороны кожных покровов: многоформная эритема, высыпания, фотосенсибилизация, алопеция.
Аллергические реакции: зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия.
Со стороны мочевыделительной системы: боль в проекции почек, нарушения функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.
Со стороны органов чувств: нарушение зрения.
Лабораторные показатели: снижение содержания гемоглобина, гиперкреатининемия.
Прочие: дисменорея, назофарингит, инфекции дыхательных путей, повышение артериального давления, тахикардия, утомляемость;
у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут ежедневно) в течение длительного времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в сочетании). Подобные побочные реакции были отмечены у пациентов с такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

Передозировка
Симптомы: при передозировке валацикловира возможно возникновение острой почечной недостаточности и развитие неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, угнетение сознания и кому, отмечены также тошнота и рвота. Для предупреждения передозировки следует придерживаться осторожности при применении препарата. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, вследствие несоблюдения режима дозирования (повторно получивших дозы валацикловира, превышающие рекомендованные).
Лечение. Пациенты подлежат тщательному наблюдению для своевременной диагностики токсических проявлений. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из плазмы крови и может считаться оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Циметидин и блокаторы канальцевой секреции снижают эффект (снижают скорость, но не полноту превращения в ацикловир). Коррекция режима дозирования у лиц с нормальным клиренсом креатинина не требуется.
Нефротоксичные лекарственные средства повышают риск развития нарушений функции почек. Необходимо соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании препарата Валцикон в более высоких дозах (4 г в день и больше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например: циклоспорин, такролимус).
Ацикловир выводится почками, в основном в неизмененном виде, посредством активной почечной секреции. Совместное применение лекарственных средств с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме крови.
После назначения препарата Валцикон в дозе 1000 мг циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, повышают величину AUC ацикловира и таким образом снижают его почечный клиренс. Ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекция дозы препарата Валцикон в этом случае не требуется.
Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме крови уровня одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение величины AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила при одновременном применении этих препаратов.

78067

Фармакокинетика валацикловира не меняется при одновременном приеме с дигоксином, алюминий/магнийсодержащими антацидами, тиазидными диуретиками.

Особые указания

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

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата Валцикон должна корректироваться в зависимости от степени нарушения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью отмечается повышенный риск развития неврологических осложнений, таким пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение. Как правило, эти реакции носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) рекомендуется часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется (в частности, сразу после трансплантации или приживления трансплантата), при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Нет данных о применении валацикловира в высоких дозах (4 г или больше в день) у больных с заболеваниями печени, поэтому высокие дозы препарата Валцикон им должны назначаться с осторожностью.

Супрессивная терапия валацикловиром снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валцикон рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

Прием препарата в высоких дозах в течение длительного времени при состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом (трансплантация костного мозга, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции, трансплантация почки), приводил к развитию тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремическому синдрому, вплоть до летального исхода.

При возникновении побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (в т.ч. ажитаций, галлюцинаций, спутанности сознания, бреда, судорог и энцефалопатии) препарат отменяют.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии валацикловира, применяемого в терапевтических дозах, на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами необходимо учитывать, что возможно возникновение побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 5, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 42, 50 или 60 таблеток в банке полимерной.

2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 3 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, или одну банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

78067

Условия отпуска из аптек
Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя препарата и адрес места производства
ЗАО «Вертекс», Россия
Юридический адрес: 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.
Производство/адрес для направления претензий потребителей:
199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д. 27-а.
Тел./факс:

Представитель фирмы
ЗАО «Вертекс» С.А. Копатько

78067