МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Вацирекс®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009166/09-190215
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Вацирекс®

Международное непатентованное название: валацикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: валацикловира гидрохлорида – 556 мг,

(эквивалентно 500 мг валацикловира);

вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) 80 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 15 мг, мальтодекстрин 12 мг, крахмал картофельный 37,8 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) 16 мг, натрия лаурилсульфат 3,2 мг, кросповидон (Коллидон CL) 52 мг, магния стеарат 8 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) 16,41 мг, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000) 4,83 мг, титана диоксид 2,76 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской. На поперечном разрезе внутренний слой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ: [J05AB11]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Валацикловир является противовирусным средством, представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида (гуанина).

В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и валин под воздействием фермента валацикловиргидролазы. Ацикловир обладает in vitro специфической ингибирующей активностью против вирусов: вирус простого герпеса (ВПГ)

1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ - варицелла зостер вирус, Varicella zoster virus), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус 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, 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 огромной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат 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 ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко, но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, у пациентов с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность к ацикловиру обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, 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 всасывается из желудочно-кишечного тракта. При участии фермента печени валацикловиргидралазы быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. После однократного приема валацикловира в дозе 250-2000 мг средняя максимальная концентрация ацикловира в плазме крови у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет 10-37 мкмоль (2.2 – 8.3 мкг/мл), а медиана времени достижения этой концентрации 1-2 часа. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация валацикловира в плазме составляет всего 4 % от концентрации ацикловира, среднее время достижения максимальной концентрации

валацикловира в плазме крови – 30-100 минут после приема дозы, предел количественного определения валацикловира в плазме достигается через 3 часа либо раньше. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

Степень связывания валацикловира с белками плазмы крови низкая - 15 %.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ацикловира из плазмы крови после приема валацикловира составляет около 3 часов, а у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности средний период полувыведения около 14 часов. Валацикловир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80 % дозы) и метаболита ацикловира 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизмененном виде элиминируется менее 1 % препарата.

Особые группы пациентов

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

На поздних сроках беременности суточный показатель площадь под кривой «концентрация-время»» (AUC) в равновесном состоянии после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг в сутки.

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

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, максимальная концентрация ацикловира была сопоставима или превышала концентрацию, наблюдаемую у здоровых добровольцев после приема тех же доз, при этом суточные показатели площади под фармакокинетической кривой были существенно выше.

Показания к применению

Взрослые:

- Лечение опоясывающего лишая (Herpes zoster) (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент пациентов с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию).

- Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Herpes genitalis), а также лабиальный герпес (Herpes labialis).
- Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес.
- Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру при приеме в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом.

Взрослые и подростки 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

- Гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту препарата.
- ВИЧ-инфекция при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100/мкл.
- Детский возраст до 12 лет при профилактике цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации.
- Детский возраст до 18 лет для всех остальных показаний (в связи с недостаточным количеством данных по клиническим исследованиям для указанной возрастной группы).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Печеночная/почечная недостаточностью; клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции у пациентов; одновременный прием нефротоксичных лекарственных средств; беременность; период грудного вскармливания; пожилой возраст; гипогидратация.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Данные регистрационных записей об исходе беременности у женщин, принимавших валацикловир или другие препараты, содержащие ацикловир (ацикловир является активным метаболитом препарата Вацирекс®), не выявили увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир во время беременности, то

достоверных и определенных заключений о безопасности валацикловира при беременности сделать нельзя.

Период грудного вскармливания

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется с грудным молоком. После назначения валацикловира в дозе 500 мг внутрь максимальная концентрация ацикловира (Cmax) 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 в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сутки. Период полувыведения ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови. Валацикловир в неизмененном виде не определялся в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка. Препарат Вацирекс® следует назначать с осторожностью женщинам в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, таблетки следует запивать 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 лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение препарата Вацирекс® в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Вацирекс® 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 (то есть 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 рекомендованная доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Инфицированным взрослым с сохраненным иммунитетом и с числом обострений до 9 раз в год валацикловир следует принимать по 500 мг 1 раз в день в течение года и более, каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях пациентов отсутствуют.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше: рекомендуемая доза составляет 2 г 4 раза в день как можно раньше после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность курса 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.

У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию. Дозу препарата Вацирекс® рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. дозы при почечной недостаточности в таблице ниже).

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

Показания	**Клиренс креатинина, мл/мин**	**Доза препарата Вацирекс®**
Опоясывающий лишай (Herpes zoster)	15-30 менее 15	1 г 2 раза в сутки 1 г 1 раз в сутки
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 2000 мг в 2 приема в течение 1 дня)	31-49 15-30 менее 15	1 г дважды в течение 1 дня 500 мг дважды в течение 1 дня 500 мг однократно
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ: - пациенты с сохраненным иммунитетом - пациенты со сниженным иммунитетом	 менее 15 менее 15	 250 мг 1 раз в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз в сутки

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

Профилактика ЦМВ-инфекций после трансплантации

Режим назначения препарата Вацирекс® у пациентов с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с таблицей, приведенной ниже.

Клиренс креатинина, мл/мин	**Доза валацикловира**
75 и более	2 г 4 раза в сутки
от 50 до 74 включительно	1,5 г мг 4 раза в сутки
от 25 до 49 включительно	1,5 г 3 раза в сутки
от 10 до 24 включительно	1,5 г 2 раза в сутки
менее 10 или диализ*	1,5 г 1 раз в сутки

*У пациентов, находящихся на гемодиализе, препарат Вацирекс® 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 препарата Вацирекс® корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекции дозы препарата Вацирекс® не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (декомпенсированным циррозом) с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу препарата Вацирекс®, однако, опыт его клинического применения при данной патологии ограничен.

Дети в возрасте до 12 лет

Нет данных о применении препарата Вацирекс® у детей.

Пациенты пожилого возраста

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

Побочное действие

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения.

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:

очень часто	-	≥1/10 назначений (>10%)
часто	-	от ≥1/100 до < 1/10 назначений (>1% и <10%)
нечасто	-	от ≥1/1000 до <1/100 назначений (>0.1% и <1%)
редко	-	от ≥1/10000 до <1/1000 назначений (>0.01% и <0.1%)
очень редко	-	<1/10000 назначений (<0.01%)
частота неизвестна	-	по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Редко: нарушение и спутанность сознания, потеря сознания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения. В основном лейкопения была отмечена у пациентов со сниженным иммунитетом.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилаксия.

Психические нарушения и нарушения со стороны нервной системы и психики:

Редко: головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания, снижение умственных способностей.

Очень редко: ажитация, психотические симптомы, возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, судороги, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы, в основном, обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У взрослых пациентов с трансплантированным органом, получающих высокие дозы валацикловира (8 г/день) для профилактики ЦМВ-инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: дискомфорт в животе, рвота, диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: обратимые нарушения функциональных печеночных тестов, которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: высыпания, включая проявления фоточувствительности.

Редко: зуд.

Очень редко: крапивница, сыпь, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нарушения функции почек.

Очень редко: острая почечная недостаточность, почечная колика (может быть связана с нарушением функции почек).

Кроме того, наблюдается осаждение кристаллов ацикловира в просвете почечных канальцев. Необходимо соблюдать адекватный питьевой режим во время лечения.

Гематурия (часто связанная с другими нарушениями со стороны почек).

Прочие

Отек лица, повышение артериального давления, тахикардия.

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

Побочное действие, выявленное в результате спонтанных сообщений

Нарушения со стороны нервной системы и психики: агрессивное поведение, мания.

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрение.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, апластическая анемия, лейкоцитокластический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, алопеция.

Передозировка

Симптомы: острая почечная недостаточность и неврологические нарушения, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, угнетение сознания и кому, а также тошнота и рвота наблюдались у пациентов, получивших дозы валацикловира, превышающие рекомендованные. Подобные состояния чаще отмечались у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста, получивших повторные,

превышающие рекомендованные дозы валацикловира, вследствие несоблюдения режима дозирования.

Лечение: пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Гемодиализ в значительной степени способствует выведению ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой валацикловира.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинически значимые взаимодействия не установлены. Ацикловир выводится почками в основном в неизмененном виде, посредством активной почечной секреции. Сочетанное применение лекарственных средств с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме крови. После назначения 1 г валацикловира, циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, повышают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекции дозы препарата Вацирекс® в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и более) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммуносупрессивного препарата, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов. Необходимо также соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Одновременное применение валацикловира с нефротоксическими препаратами, в том числе аминогликозидами, органическими соединениями платины, йодированным контрастным веществом, метотрексатом, пентамидином, фоскарнетом, циклоспорином и такролимусом должно проводиться с осторожностью, особенно у пациентов с нарушением функции почек, и требует регулярного мониторинга функции почек.

При взаимодействии валацикловира с антацидами, циметидином и/или пробенецидом, дигоксином, тиазидными диуретиками у пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

Особые указания

Пациентам с риском дегидратации, особенно пациентам пожилого возраста, в период лечения валацикловиром необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

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

Нет данных о применении препарата Вацирекс® в высоких дозах (4 г в сутки и выше) у пациентов с заболеваниями печени, поэтому высокие дозы препарата Вацирекс® им должны назначаться с осторожностью.

Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились. Однако было показано, что профилактическое внутривенное назначение ацикловира в высоких дозах уменьшает проявления ЦМВ-инфекции.

Супрессивная терапия препаратом Вацирекс® снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Вацирекс® рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль побочных реакций валацикловира при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 6, 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель/организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**