

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЦИКЛОТИЛ

Торговое название препарата: Циклотил

Действующее вещество (МНН): валацикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: валацикловир (в виде валацикловира гидрохлорида) – 1000 мг.

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, повидон К-30, изопропиловый спирт, магния стеарат, тальк, натрия кроскармеллоза;

плёночное покрытие: гидроксипропил метилцеллюлоза (Е-15), пропиленгликоль, титана диоксид, изопропиловый спирт, метиленхлорид.

Описание: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с разделительной риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство.

Код АТХ: J05AB11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Валацикловир является противовирусным средством, представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и L-валин под воздействием фермента валацикловиргидролазы. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов *Herpes simplex*, *Varicella zoster* и Эпштейна-Барра таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация 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 (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, блокированию репликации вируса.

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы *Herpes simplex* и *Varicella zoster* 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 инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Резистентность 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 вирусов напоминает таковую у его дикого штамма.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), быстро и практически полностью превращается в ацикловир и L-валин. Это превращение катализируется ферментом печени – валацикловиргидралазой. После однократного приема 0,25-2 г валацикловира максимальная концентрация в плазме

крови (C_{\max}) ацикловира у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет в среднем 10-37 мкмоль/л (2,2-8,3 мкг/мл), а среднее T_{\max} – 1-2 ч.

При приеме валацикловира в дозе от 1 г биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи.

C_{\max} валацикловира в плазме составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 мин после приема препарата; предел количественного определения валацикловира в плазме достигается через 3 ч либо раньше.

Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение. Степень связывания валацикловира с белками плазмы очень низкая – около 15%.

Выведение. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) ацикловира после разовой дозы и повторного применения составляет примерно 3 ч. Валацикловир выводится с мочой, главным образом, в виде ацикловира (более 80%) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизменном виде выводится менее 1% препарата.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ ацикловира составляет примерно 14 ч.

Фармакокинетика ацикловира в значительной степени не нарушается у пациентов, инфицированных вирусами *Herpes simplex* и *Varicella zoster*.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется с грудным молоком. После назначения 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 его концентрации в плазме матери. Отношение АУС ацикловира, находящегося в грудном молоке, к АУС ацикловира в плазме матери составляло 1,4-2,6 (в среднем 2,2). Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке – 2,24 мкг/мл. При назначении матери препарата в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/день. $T_{1/2}$ ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови. В неизменном виде валацикловир не определяется в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка.

На поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель АУС после приема 1 г валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1,2 г в сутки.

Прием препарата в дозе 1 г и 2 г не нарушает распределение и фармакокинетические показатели валацикловира у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровыми лицами.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих препарат в дозе 2 г 4 раза в сутки, C_{\max} ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получающих такую же дозу препарата, а суточные показатели АУС у них значительно выше.

Показания к применению

Взрослые и подростки (с 12 лет):

- лечение и профилактика рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес);
- лечение лабиального герпеса;
- предупреждение развития высыпаний при применении по мере появления первых симптомов рецидива простого герпеса;
- профилактика цитомегаловирусной инфекции, возникающей при трансплантации органов (уменьшает выраженность реакции острого отторжения трансплантата у пациентов с трансплантатами почек, развитие оппортунистических инфекций и других

вирусных инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex* и *Varicella zoster* у взрослых и детей старше 12 лет).

Взрослые:

- лечение опоясывающего герпеса;
- профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру при приеме в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

Взрослые

Опоясывающий герпес – рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Простой герпес – рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 1000 мг 1 раз в день или 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

В случае рецидивов лечение следует проводить в течение 3 или 5 дней. В более тяжелых случаях дебюта заболевания лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность может быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение препарата в продромальном периоде. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение). Для терапии лабиального герпеса эффективно назначение препарата в дозе 2 г 2 раза в течение 1 дня: вторая доза должна быть принята примерно через 12 ч (но не раньше, чем через 6 ч) после первой дозы (не применять данный режим дозирования более 1 дня, поскольку, как показано, это не дает дополнительных клинических преимуществ).

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: у пациентов с сохраненным иммунитетом – по 500 мг 1 раз в сутки; с очень частыми рецидивами (10 и более в год) – по 250 мг 2 раза в сутки; для взрослых пациентов с иммунодефицитом – 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность курса – 4-12 мес.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера: у инфицированных иммунокомпетентных лиц с рецидивами не более 9 раз в год – по 500 мг 1 раз в день в течение 1 года и более, каждый день при регулярной половой жизни; при нерегулярных половых контактах прием препарата необходимо начинать с 3 дня до предполагаемого полового контакта (данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют).

Профилактика цитомегаловирусной инфекции: взрослым и подросткам старше 12 лет – по 2 г 4 раза в сутки (как можно раньше, после трансплантации). Продолжительность курса составляет 90 дней, но может быть увеличена у пациентов с высоким риском развития инфекций.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Дозу препарата рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. таблицу).

Терапевтические показания	Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Режим дозирования
Опоясывающий герпес	15-30	1 г 2 раза в сутки
	менее 15	1 г 1 раз в сутки
Простой герпес	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Лабиальный герпес	31-49	1 г 2 раза в сутки
	15-30	500 мг 2 раза в сутки
	менее 15	500 мг 1 раз в сутки

Профилактика простого герпеса	Пациенты с сохраненным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в сутки
	Пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Снижение инфицирования генитальным герпесом		менее 15	250 мг 1 раз в сутки
Цитомегаловирусная инфекция		75 и более	2 г 4 раза в сутки
		50-74	1,5 г 4 раза в сутки
		25-49	1,5 г 3 раза в сутки
		10-24	1,5 г 2 раза в сутки
		менее 10 или гемодиализ	1,5 г 1 раз в сутки

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

Профилактика ЦМВ – инфекции после трансплантации

Необходим частый контроль КК, особенно в период, когда функция почек быстро меняется (в т. ч. сразу после трансплантации или приживления трансплантата); дозу препарата следует корректировать в соответствии с КК.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени при слабо и умеренно выраженном циррозе печени (синтетическая функция печени сохранена) коррекция дозы препарата не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и наличием шунтов между портальной системой и общим сосудистым руслом) также не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы препарата, однако опыт его клинического применения при данной патологии ограничен.

Пожилые

У лиц пожилого возраста коррекция дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Побочные действия

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Часто: головная боль, тошнота;

Нечасто: одышка, высыпания, включая проявления фоточувствительности;

Редко: головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей; дискомфорт в животе, рвота, диарея; зуд; нарушения функции почек;

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения. В основном, лейкопения была отмечена у больных со сниженным иммунитетом; анафилаксия; возбуждение, тремор, расстройство координации движений, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома; обратимые нарушения функциональных печеночных тестов, которые иногда расценивают как проявления гепатита; крапивница, ангионевротический отек; острая почечная недостаточность.

Перечисленные выше симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний. У больных с трансплантированным органом, получающих высокие дозы (8 г в день)

валацикловир для профилактики ЦМВ инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Прочие: у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получающих высокие дозы валацикловира (8 г 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 теми же основным и/или сопутствующими заболеваниями, но не получающих валацикловир.

Противопоказания

- гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру или любому другому компоненту препарата;
 - детский возраст до 12 лет при профилактике ЦМВ-инфекции после трансплантации;
- С осторожностью:* пациенты с почечной недостаточностью; пациенты с клинически выраженными формами ВИЧ-инфекции при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100/мкл; одновременный прием нефротоксичных ЛС.

Лекарственные взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий не установлено.

Циметидин и пробенецид после приема 1 г валацикловира повышают AUC ацикловира, снижая его почечный клиренс (однако, коррекции дозы валацикловира не требуется из-за широкого терапевтического индекса ацикловира).

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в высоких дозах (4 г/сутки) и лекарственных средств, которые конкурируют с ацикловиrom за путь элиминации (последний элиминируется с мочой в неизменном виде в результате активной канальцевой секреции), поскольку существует потенциальная угроза повышения в плазме уровня одного или обоих препаратов, или их метаболитов.

Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессивного препарата, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов.

Необходимо также соблюдать осторожность при сочетании валацикловира в высоких дозах (4 г/сутки и выше) с препаратами, влияющими на функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Особые указания

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

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата 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 в основном носят обратимый характер после отмены препарата.

Нет данных о применении препарата в высоких дозах (4 г/сут и выше) у больных с заболеванием печени, поэтому высокие дозы препарата должны назначаться с осторожностью.

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

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

Применение при беременности и лактации

Применение при беременности и лактации возможно в том случае, если ожидаемый эффект терапии для матери превышает потенциальный риск для плода (сведений о применении при беременности недостаточно).

Ацикловир – основной метаболит валацикловира, выводится с грудным молоком.

Применение в педиатрии

Нет данных о применении валацикловира у детей, за исключением применения у детей с 12 лет – для профилактики ЦМВ инфекции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами

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

Передозировка

В настоящее время данных по передозировке препарата недостаточно.

Симптомы: однократный прием ацикловира в сверхдозе до 20 г, которая частично абсорбировалась из ЖКТ, не сопровождался токсическим действием препарата. При приеме внутрь ацикловира в течение нескольких дней в сверхвысоких дозах развивались тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания; при в/в введении – повышение концентрации сывороточного креатинина, развитие почечной недостаточности, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги, кома.

Лечение: больные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ в значительной степени способствует выведению ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой препарата.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечению срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

BRITANNIA

BIOLOGICAL

BRITANNIA BIOLOGICAL LLP

816, Раканпур, Гандхинагар, 382721,

Гуджарат, Индия

Email: info@britanniabiological.com

Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения

BRITANNIA BIOLOGICAL LLP

Великобритания,

NW1 6EA Лондон,
Ул. Евро Палес 35.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО "TERRA PHARM "

г. Ташкент, Яшнобадский р-н, ул. Баку, д. 179А

тел.: +998902229454

Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь. Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.