

**ВАЛЦИКОН® (VALCYCON)**

VALACICLOVIR

зарегистрировано и произведено  
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА**

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

**1 таб.**

валацикловира гидрохлорид ..... 556 мг,

в пересчете на валацикловир ..... 500 мг

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая – 95 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 14 мг, кросповидон – 28 мг, магния стеарат – 7 мг.

**Состав пленочной оболочки:** (гипромеллоза – 10.5 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 мг.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

**Номер и дата регистрации:** ЛП-002186 от 20.08.13**Код АТХ:** J05AB11**Клинико-фармакологическая группа:**

Противовирусный препарат

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Противовирусный препарат. 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 1, 2 типов (Herpes simplex 1, 2 типов), вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (вирус Varicella zoster), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму ацикловир-трифосфат. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов Herpes simplex, Varicella zoster и Эпштейна-Барр 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 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 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 ЖКТ, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени – валацикловиргидролазой.

После однократного приема 250-2000 мг валацикловира  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 неизменном виде выводится менее 1% препарата.  $T_{1/2}$  валацикловира составляет менее 30 мин, ацикловира – 2.5-3.3 ч.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пожилых пациентов (65-83 лет)  $T_{1/2}$  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 Herpes simplex и Varicella zoster.

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 /сут,  $C_{max}$  ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели 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/сут.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

##### **Взрослые:**

- лечение опоясывающего герпеса (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, а также лабиальный герпес;
- 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 12 лет и старше:**

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

#### **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой.

##### *Лечение опоясывающего лишая (Herpes zoster)*

Рекомендуемая доза для **взрослых** составляет 1000 мг 3 раза/сут в течение 7 дней.

##### *Лечение инфекций, вызванных Herpes simplex*

Для **взрослых** рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза/сут 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 инфекций, вызванных Herpes simplex, 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 2 раза/сут. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 ч (но не раньше, чем через 6 ч) 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 Herpes simplex*

У **взрослых пациентов** с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз/сут. У пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза/сут.

##### *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/сут в течение года и более каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют.

##### *Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации*

Рекомендуемая доза для **взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше** составляет 2 г 4 раза/сут, назначается как можно раньше после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от КК. Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

### Пациенты с нарушением функции почек

Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых *Herpes simplex*, 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 КК менее 50 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> нет.

Показания	КК, мл/мин	Доза валацикловира
Опоясывающий лишай ( <i>Herpes zoster</i> )	15-30	1 г 2 раза/сут
	менее 15	1 г 1 раз/сут
Лечение инфекции, вызванной вирусом <i>Herpes simplex</i> (по схеме 500 мг 2 раза/сут)	менее 15	500 мг 1 раз/сут
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза/сут в течение одних суток)	31-49	1 г дважды в течение одного дня
	15-30	500 мг дважды в течение одного дня
	менее 15	500 мг однократно
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз/сут
пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз/сут
снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз/сут

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

*Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации*

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

Таблица 2

КК, мл/мин	Доза валацикловира
≥75	2 г 4 раза/сут
от 50 до < 75	1.5 г 4 раза/сут
от 25 до < 50	1.5 г 3 раза/сут
от 10 до < 25	1.5 г 2 раза/сут
<10 или диализ*	1.5 г 1 раз/сут

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

Необходимо часто определять КК, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями КК.

### Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с нарушением 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 ЦНС:* головная боль, головокружение, психотические симптомы, агитация, 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, получаю-

щих 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 АЛТ, АСТ, ЩФ), которые иногда расценивают как проявления гепатита.

*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.

*Со стороны лабораторных показателей:* снижение содержания гемоглобина, гиперкреатининемия.

*Прочие:* дисменорея, назофарингит, инфекции дыхательных путей, повышение АД, 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.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- 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);
- повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

С осторожностью следует применять препарат при печеночной/почечной недостаточности, гипогидратации, у пациентов пожилого возраста, при одновременном приеме нефротоксичных лекарственных средств, при беременности и в период лактации, при клинически выраженных формах ВИЧ-инфекции у пациентов.

#### **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

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/сут ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме ацикловира внутрь в дозе около 0.61 мг/кг/сут.

#### **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 рекомендуется часто определять КК, 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 КК. Нет данных о применении валацикловира в высоких дозах ( $\geq 4$  г/сут) у больных с заболеваниями печени, поэтому высокие дозы препарата Валцикон® им следует назначать с осторожностью.

Супрессивная терапия валацикловиrom 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, транс-

плантация почки), приводил к развитию тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремическому синдрому, вплоть до летального исхода.

При возникновении побочных эффектов со стороны ЦНС (в т.ч. агитаций, 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 ЦНС, поэтому следует соблюдать осторожность.

#### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы:* при передозировке валацикловира возможно возникновение острой почечной недостаточности и развитие неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, агитацию, угнетение сознания и кому, отмечены также тошнота и рвота. Для предупреждения передозировки следует соблюдать осторожность 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.

#### **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Циметидин и блокаторы канальцевой секреции снижают эффект (снижают скорость, но не полноту превращения в ацикловир). Коррекция режима дозирования у лиц с нормальным КК 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/сут и больше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Ацикловир выводится почками, в основном в неизменном 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 диапазона ацикловира, коррекция дозы препарата Валцикон® в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г/сут и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, т.к. 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.

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

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ**

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

Препарат отпускается по рецепту.

#### **ВЕРТЕКС ЗАО**

199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А

Тел./факс: (812) 322-76-38