

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

## ВАЛАЦИКОВИР

Регистрационный номер: ЛП-003188

Торговое наименование: Валациковир

Международное непатентованное или группировочное наименование: валациковир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

одна таблетка 500 мг содержит:

Действующее вещество: валациковира гидрохлорид – 556,2 мг, в пересчете на валациковир – 500,0 мг;

Вспомогательные вещества: цеплюпоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 106,8 мг, повидон-К25 – 12,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 11,0 мг, макрогол-4000 – 3,0 мг, титана дioxид – 6,0 мг.

одна таблетка 1000 мг содержит:

Действующее вещество: валациковира гидрохлорид – 1112,4 мг, в пересчете на валациковир – 1000,0 мг;

Вспомогательные вещества: цеплюпоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 213,6 мг, повидон-К25 – 24,0 мг, магния стеарат – 10,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 22,0 мг, макрогол-4000 – 6,0 мг, титана дioxид – 12,0 мг.

Описание:

Дозировка 500 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Дозировка 1000 мг: овальные двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белой или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: J05AB11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

В организме человека валациковир быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин предположительно под воздействием фермента валациковир-гидролазы. Ацикловир является специфическим ингибитором вирусов герпеса с активностью *in vitro* против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, варико-зoster вируса (VZV) (Varicella zoster virus), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн-Барра (EBV) и вируса герпеса человека *б-типа*. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму ацикловиртрафосфат.

Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для ВПГ, ВЗВ и ВБЗ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует только в покоящихся вирусом клетках. Частично селективность фосфорилирования поддерживается у цитомегаловируса опосредованно через продукт гена фосфортрансферазы UL97. Эта необходимость активации ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловиртрафосфат конкурирует с ингибитором вируса, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облегченному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

Резистентность к ацикловиру обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. В редких случаях 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.

По результатам обширного исследования штаммов ВПГ и ВЗВ, отобранных у пациентов, получавших терапию ацикловиром или применявших его в целях профилактики, установлено, что вирусы, с пониженной чувствительностью к валациковирум встречаются крайне редко, но могут быть обнаружены в редких случаях с нарушением иммунитета, например, реципиентов трансплантата костного мозга или органа, пациентов получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, и ВЧИ-инфицированных.

Ацикловир способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и сокращает процент пациентов с болями, вызываемыми опоясывающим герпесом, включая острую постперстрическую невралгию.

Фармакокинетика  
Весьма слабая

После приема внутрь валациковир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение, вероятно, осуществляется ферментом печени – валациковир-гидролазой.

При приеме валациковира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не снижается от приема пищи. Фармакокинетика валациковира не является дозозависимой. Скорость и степень всасывания уменьшаются с увеличением дозы, приводя к менее пропорциональному увеличению максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) по сравнению с терапевтическим диапазоном доз и снижению биодоступности при дозах выше 500 мг.

Таблица 1: результаты оценки фармакокинетики ацикловира при приеме однократных доз валациковира от 250 мг до 2000 мг здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени

ФКП ацикловира	250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
C <sub>max</sub>	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
mkg/ml	9,78 ± 1,71	15,0 ± 4,23	23,1 ± 8,53	36,9 ± 6,36
T <sub>max</sub>	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	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36
*mkg/ml	24,4 ± 3,65	49,3 ± 7,77	83,9 ± 20,1	131 ± 28,3
**mkmol/l				

C<sub>max</sub> – максимальная концентрация в плазме крови;

T<sub>max</sub> – время до достижения максимальной концентрации в плазме крови;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время». Значения C<sub>max</sub> и AUC отражают среднее стандартное отклонение. Значения для T<sub>max</sub> отражают медианное значение и диапазон значений. Максимальная концентрация валациковира в плазме крови составляет лишь 4% от концентрации ацикловира, медiana времени до достижения составляет от 30 до 100 мин после приема препарата, через 3 ч после приема препарата концентрация валациковира достигает уровня количественного определения или ниже. Валациковир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после однократного или многократного приема. ВВЗ и ВПГ значительно не изменяют фармакокинетику валациковира и ацикловира после приема валациковира внутрь.

Распределение  
Степень связывания валациковира с белками плазмы крови очень низкая (15%). Степень проникновения в цереброспinalную жидкость (ЦСЖ), определяется как соотношение AUC в ЦСЖ к AUC в плазме крови и составляет около 25% для ацикловира и метаболита 8-гидроксициклоциклидина (8-OH-ACV). около 2,5% для метаболита 9-(карбоксиметокси)метил-гуанина (CMMG).

Метаболизм  
После приема внутрь валациковир превращается в ацикловир и L-валин посредством прециситального метаболизма в кишечнике и/или печеночного метаболизма. Ацикловир превращается в малый метаболит: CMMG под воздействием этилового спирта и альдегидоксидогеназы. 8-OH-ACV под воздействием альдегидоксидазы. Примерно 88% от общего совокупного метаболизма валациковира в плазме крови приходится на ацикловир, 11% – на CMMG и 1% 8-OH-ACV. Валациковир и ацикловир не метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450.

Выведение  
У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ацикловира из плазмы крови после однократного или многократного приема валациковира составляет около 3 часов. Менее 1% от принятой дозы валациковира выводится почками в неизмененном виде. Валациковир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80% от принятой дозы) и его

приблизительно через 12 часов (но не раньше, чем через 6 часов) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения не должна превышать 1 сутки, так как превышение продолжительности этого курса лечения не приводит к дополнительной клинической пользе. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

**Профилактика (суппрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес, в том числе у взрослых с иммунодефицитом**

**Иммунокомpetентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет**

У иммунокомпетентных пациентов рекомендуемая доза составляет 500 мг один раз в сутки.

Через 6-12 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии.

**Взрослые с иммунодефицитом**

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

Через 6-12 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии.

**Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов**

У взрослых пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 1200 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемая доза составляет 1200 мг 2 раза в сутки.

Через 6-12 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии.

**Лечение опоясывающего герпеса (herpes zoster) и офтальмического опоясывающего герпеса**

У взрослых пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

**Особые группы пациентов**

**Дети**

Эффективность лечения валациковиром у детей не исследовали.

**Пациенты пожилого возраста**

Необходимо учитывать возможное нарушение функции почек у пациентов пожилого возраста, доза препарата Валациковир должна быть соответствующим образом корректирована. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

**Пациенты с нарушением функции почек**

Дозу препарата Валациковир рекомендуется уменьшать у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. режим дозирования в Таблице 2). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

**Таблица 2. Коррекция дозы препарата Валациковир для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек**

Показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валациковир
Опоясывающий герпес и офтальмический опоясывающий герпес у иммунокомпетентных взрослых (лечебн.)	не менее 50 30-49 10-29 менее 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
ВПГ (лечебн.)	не менее 30 менее 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Лабиальный герпес у иммунокомпетентных взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет (лечебн.)	не менее 50 30-49 10-29 менее 10	2000 мг 2 раза в сутки 1000 мг 2 раза в сутки 500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
ВПГ (профилактика (суппрессия))	не менее 30 менее 30	500 мг 1 раз в сутки 500 мг 1 раз в сутки

Показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валациковир
Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 30 менее 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Взрослые с иммунодефицитом	не менее 30 менее 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 75 50-75 25-50 10-25 менее 10 или у пациентов с гемодиализом	2000 мг 4 раза в сутки 1500 мг 4 раза в сутки 1500 мг 3 раза в сутки 1500 мг 2 раза в сутки 1500 мг 1 раз в сутки

Дополнительная информация для показания: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (*Herpes genitalis*), а также лабиальный герпес (*Herpes labialis*). Опыт применения валациковира у детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отсутствует.

Дополнительная информация для показания: профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза препарата Валациковир корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Дополнительная информация для показания: лечение опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*) и офтальмического опоясывающего герпеса

Препарат Валациковир следует принимать после гемодиализа у пациентов, которым проводят периодический гемодиализ.

**Пациенты с нарушением функции почек**

На основании исследования с применением однократной дозы валациковира 1000 мг у взрослых пациентов с циррозом печени