

## 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 неизменном виде выводится менее 1% препарата. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) валацикловира составляет менее 30 мин, ацикловира – 2,5-3,3 ч. 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 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<sup>2</sup> нет.

Таблица 1

<b>Показания</b>	<b>Клиренс креатинина, мл/мин</b>	<b>Доза валацикловира</b>
Опоясывающий лишай (Herpes zoster)	15-30	1 г 2 раза в день
	менее 15	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	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 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 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 центральной нервной системы:* 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, 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 расцениваются 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.

*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 валациклоvir 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 валациклоvir.

## **Передозировка**

*Симптомы:* при передозировке валациклоvira 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 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 валациклоvira, превышающие рекомендованные).

*Лечение.* Пациенты подлежат тщательному наблюдению для своевременной диагностики токсических проявлений. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ациклоvira 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 ациклоvir). 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).

Ациклоvir выводится почками, в основном в неизменном виде, посредством активной почечной секреции. Совместное применение лекарственных средств с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ациклоvira в плазме крови.

После назначения препарата Валцикон в дозе 1000 мг циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валациклоvir, повышают величину AUC ациклоvira и таким образом снижают его почечный клиренс. Ввиду широкого терапевтического индекса ациклоvira, коррекция дозы препарата Валцикон в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валациклоvira в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ациклоvиром 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 ациклоvira и неактивного метаболита микофенолата мофетила при одновременном применении этих препаратов.

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 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, 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. 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 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°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**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. 27А.

Тел./факс: (812) 329 30 41

Представитель фирмы

ЗАО «ВЕРТЕКС»

С.А. Копатько