

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Валацикловир, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валацикловир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг валацикловира (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет:

- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (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, в том числе у взрослых с иммунодефицитом;
- профилактика инфекций, вызванных цитомегаловирусом (ЦМВ), и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов.

Взрослые:

- лечение опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*) и офтальмического опоясывающего герпеса.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

*Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (*Herpes genitalis*), а также лабиальный герпес (*Herpes labialis*)*

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. В случае первичного герпеса, который может протекать в более тяжелой форме, лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ наиболее верным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Применение валацикловира может предотвратить развитие поражения, если его применять при первых признаках и симптомах рецидива, вызванного ВПГ.

В качестве альтернативного лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2000 мг 2 раза в сутки в течение 1 суток. 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 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 (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес, в том числе у взрослых с иммунодефицитом

Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

У иммунокомпетентных пациентов рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 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

Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Рекомендуемая доза составляет 2000 мг 4 раза в сутки, назначается как можно раньше, после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина.

Продолжительность лечения обычно составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster) и офтальмического опоясывающего герпеса

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. режим дозирования в Таблице 1). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Таблица 1. Коррекция дозы валацикловира для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек

Показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Валацикловир
Опоясывающий герпес и офтальмический опоясывающий герпес у иммунокомпетентных взрослых (лечение)	не менее 50	1000 мг 3 раза в сутки
	от 30 до 49	1000 мг 2 раза в сутки
	от 10 до 29	1000 мг 1 раз в сутки
	менее 10	500 мг 1 раз в сутки
ВПГ (лечение)		
Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 30	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Лабиальный герпес у иммунокомпетентных взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет (лечение)	не менее 50	2000 мг 2 раза в сутки
	от 30 до 49	1000 мг 2 раза в сутки
	от 10 до 29	500 мг 2 раза в сутки
	менее 10	500 мг 1 раз в сутки
ВПГ (профилактика (супрессия))		
Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 30	500 мг 1 раз в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в двое суток
Взрослые с иммунодефицитом	не менее 30	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет	не менее 75	2000 мг 4 раза в сутки
	от 50 до 75	1500 мг 4 раза в сутки
	от 25 до 50	1500 мг 3 раза в сутки
	от 10 до 25	1500 мг 2 раза в сутки
	менее 10 или у пациентов на гемодиализе	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 валацикловира у детей со значениями клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м² отсутствует.

Дополнительная информация для показания: профилактика инфекции, 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 Валацикловир корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

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

Валацикловир следует применять после гемодиализа у пациентов, которым проводят периодический гемодиализ.

Пациенты с нарушением функции печени

На основании исследования с применением однократной дозы валацикловира 1000 мг у взрослых пациентов с циррозом печени легкой или средней степени тяжести (при сохраненной синтетической функции печени) коррекции дозы валацикловира не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы валацикловира, однако клинический опыт при данных патологиях ограничен.

Информация о дозах более 4000 мг в сутки для пациентов с инфекциями, вызванными ВПГ и ЦМВ, указана в разделе 4.4.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валацикловир у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Валацикловир принимается внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи, в одно и то же время каждый день.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Детский возраст до 12 лет;
- Детский возраст до 18 лет при лечении опоясывающего герпеса и офтальмического опоясывающего герпеса.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с почечной недостаточностью; пациентов с клинически выраженными формами ВИЧ-инфекции; при одновременном приеме нефротоксичных лекарственных средств.

Особые указания

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

На фоне лечения валацикловиrom сообщалось о DRESS-синдроме, который может быть угрожающим жизни или смертельным. При назначении препарата пациента следует ознакомить с признаками и симптомами DRESS-синдрома и тщательно отслеживать кожные реакции. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии DRESS-синдрома, прием валацикловира следует немедленно отменить и рассмотреть вопрос об альтернативном лечении (в случае необходимости). Если у пациента развился DRESS-синдром на фоне применения валацикловира, лечение валацикловиrom у данного пациента ни в коем случае в дальнейшем нельзя возобновлять.

Гидратация

У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватный водно-электролитный баланс.

Применение у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста

Поскольку ацикловир выводится почками, необходимо уменьшить дозу валацикловира у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться нарушение функции почек, поэтому следует рассмотреть уменьшение дозы для этой группы пациентов. Как пациенты пожилого возраста, так и пациенты с нарушением функции почек входят в группу повышенного риска развития неврологических осложнений, таким пациентам необходимо обеспечить тщательный врачебный контроль. Как правило, эти реакции в основном носят обратимый характер в случае отмены препарата.

Лечение лабиального герпеса и профилактика ЦМВ-инфекций и заболеваний

Применение высоких доз препарата Валацикловир при нарушении функций печени и после пересадки печени

Нет данных о применении валацикловира в высоких дозах (4000 мг в сутки и выше) у пациентов с заболеванием печени, поэтому таким пациентам высокие дозы препарата Валацикловир должны назначаться с осторожностью. Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились. Однако было установлено, что профилактическое назначение ацикловира в высоких дозах уменьшает проявления ЦМВ-инфекции и заболевания.

Использование при генитальном герпесе

Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов при наличии симптомов, даже если лечение противовирусным препаратом Валацикловир уже было начато. Супрессивная терапия валацикловиrom снижает риск передачи генитального герпеса, но полностью не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валацикловир рекомендуется в сочетании с надежными средствами барьерной контрацепции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 валацикловира в дозе 1000 мг и препаратов циметидина, пробенецида, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, наблюдается повышение AUC ацикловира и, таким образом, снижается почечный клиренс ацикловира. Тем не менее, ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекции дозы препарата Валацикловир не требуется.

При лечении лабиального герпеса, профилактике и лечении заболеваний, вызванных ЦМВ, необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения препарата Валацикловир в более высоких дозах (4000 мг в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь выведения, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме крови концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила (иммунодепрессант, применяемый у пациентов после трансплантации органов) при одновременном применении этих препаратов.

Одновременное применение препарата Валацикловир с нефротоксичными 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении валацикловира при беременности. Препарат Валацикловир следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В регистрах беременных были задокументированы исходы беременности у женщин, принимавших валацикловир или препараты, содержащие ацикловир (ацикловир является активным метаболитом валацикловира), 111 и 1246 наблюдений, соответственно (из которых 29 и 756 принимали препараты в первом триместре беременности), представляли собой исходы беременности, зарегистрированные проспективно. Анализ данных, представленных в регистре беременных, подвергавшихся воздействию ацикловира, не выявил увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией, ни по одному из пороков развития не выявлено специфичности или закономерности, указывающих на общую причину. Поскольку в регистр беременных было включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир во время беременности, достоверных и определенных заключений о безопасности применения валацикловира при беременности сделать нельзя.

Лактация

Ацикловир - основной метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. После приема валацикловира в дозе 500 мг внутрь Стах в грудном молоке в 0,5-2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Соотношение значений AUC ацикловира в грудном молоке к AUC в сыворотке крови матери варьировались от 1,4 до 2,6 (среднее значение 2,2). 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 дети, находящиеся на грудном вскармливании, подвергаются такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сутки. T_{1/2} ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови.

Валацикловир в неизмененном виде не определяется в плазме крови матери, грудном молоке или моче ребенка.

Препарат Валацикловир следует назначать с осторожностью женщинам в период грудного вскармливания.

Тем не менее, ацикловир для внутривенного введения применяется для лечения ВПГ у младенцев в дозе 30 мг/кг/сутки.

Фертильность

В исследованиях на животных валацикловир не оказывал влияния на фертильность. Тем не менее, применение высоких доз ацикловира при парентеральном введении вызывало тестикулярные эффекты у крыс и собак.

Исследования по влиянию валацикловира на фертильность у людей не проводились. Однако не было зарегистрировано изменений в количестве, подвижности и морфологии сперматозоидов у 20 пациентов через 6 месяцев ежедневного применения валацикловира в дозах от 400 мг до 1000 мг.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль побочных реакций валацикловира при оценке способности пациента управлять транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Данные клинических исследований

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения (в основном, наблюдалась у пациентов со сниженным иммунитетом), тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилаксия.

Психические нарушения

Редко: галлюцинации.

Очень редко: психотические симптомы.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головокружение, спутанность сознания, угнетение сознания.

Очень редко: ажитация, 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: высыпания, включая проявления фоточувствительности.

Редко: зуд.

Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гематурия (часто связанная с другими нарушениями со стороны почек).

Редко: нарушение функции почек.

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

Частота неизвестна: осаждение кристаллов ацикловира в просвете почечных канальцев (необходимо соблюдать адекватный питьевой режим во время лечения), тубулоинтерстициальный нефрит.

Прочие

У пациентов 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая почечная недостаточность и неврологические нарушения, включая спутанность сознания, галлюцинации, агитацию, 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 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 препарата Валацикловир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB11

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

В организме человека валацикловир быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин предположительно под воздействием фермента валацикловиргидролазы. Ацикловир является специфическим ингибитором вирусов герпеса с активностью *in vitro* против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер вируса (ВЗВ) (*Varicella zoster virus*), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму - ацикловиртрифосфат. Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для вирусов ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует только в пораженных вирусом клетках. Частично селективность фосфорилирования поддерживается у ЦМВ опосредованно через продукт гена фосфотрансферазы 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. 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.

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 ацикловиrom или применявших его в целях профилактики, установлено, что вирусы с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко, но могут быть обнаружены в редких случаях у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, реципиентов трансплантата костного мозга или органа, пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, и у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Валацикловир способствует купированию болевого синдрома: уменьшает его продолжительность и сокращает процент пациентов с болями, вызванными опоясывающим герпесом, включая острую постгерпетическую невралгию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение, вероятно, осуществляется ферментом печени валацикловиргидролазой.

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

Таблица 1. Результаты оценки фармакокинетики ацикловира при приеме однократных доз валацикловира от 250 мг до 2000 мг здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени.

Фармакокинетические параметры ацикловира		250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
$C_{\max}$	мкмоль/л	9,78 ± 1,71	15,0 ± 4,23	23,1 ± 8,53	36,9 ± 6,36
	мкг/мл	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{\max}$	часы (ч)	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	ч•мкмоль/л	24,4 ± 3,65	49,3 ± 7,77	83,9 ± 20,1	131 ± 28,3
	ч•мкг/мл	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови;

$T_{\max}$ – время до достижения максимальной концентрации в плазме крови;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время». Значения $C_{\max}$ и AUC отражают среднее стандартное отклонение. Значения для $T_{\max}$ отражают медианное значение и диапазон значений.

Максимальная концентрация валацикловира в плазме крови составляет лишь 4 % от концентрации ацикловира, медиана времени ее достижения составляет от 30 до 100 мин после приема препарата. Через 3 часа после приема препарата концентрация валацикловира достигает уровня количественного определения или ниже. Валациклоvir и ациклоvir имеют аналогичные фармакокинетические параметры после однократного и многократного приема. ВЗВ и ВПГ значительно не изменяют фармакокинетику валацикловира и ацикловира после приема валацикловира внутрь.

Распределение

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

Биотрансформация

После приема внутрь валациклоvir превращается в ациклоvir и L-валин посредством пресистемного метаболизма в кишечнике и/или печеночного метаболизма. Ациклоvir превращается в малые метаболиты: CMMG под воздействием этилового спирта и альдегиддегидрогеназы; 8-OH-ACV под воздействием альдегидоксидазы. Примерно 88 % от общего совокупного воздействия на плазму крови приходится на ациклоvir, 11 % - на

СММГ и 1 % - на 8-ОН-АСV. Валацикловир и ацикловир не метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450.

Элиминация

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) ацикловира из плазмы крови после однократного или многократного приема валацикловира составляет около 3 часов. Менее 1 % от принятой дозы валацикловира выводится почками в неизменном виде. Валацикловир выводится из организма почками преимущественно в виде ацикловира (более 80% от принятой дозы) и метаболита ацикловира - СММГ.

Почечная недостаточность

Выведение ацикловира коррелирует с функцией почек, экспозиция ацикловира увеличивается с увеличением степени тяжести почечной недостаточности. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности средний $T_{1/2}$ ацикловира после применения валацикловира составляет около 14 часов по сравнению с примерно 3 часами при нормальной функции почек.

Экспозиция ацикловира и его метаболитов СММГ и 8-ОН-АСV в плазме крови и ЦСЖ оценивались в стабильном состоянии после многократного приема валацикловира у 6 пациентов с нормальной функцией почек (средний клиренс креатинина 111 мл/мин, диапазон 91-144 мл/мин), получавших 2000 мг каждые 6 часов, и у 3 пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (средний клиренс креатинина 26 мл/мин, диапазон 17-31 мл/мин), получавших 1500 мг каждые 12 часов. При тяжелой степени почечной недостаточности, по сравнению с нормальной функцией почек, в плазме крови, так же как и в ЦСЖ, концентрации ацикловира, СММГ и 8-ОН-АСV были в 2, 4 и 5-6 раз выше, соответственно. Не было различия в степени проникновения ацикловира в ЦСЖ (определялась как соотношение AUC в ЦСЖ к AUC в плазме крови), СММГ или 8-ОН-АСV между двумя популяциями с тяжелой степенью почечной недостаточности и нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные показывают, что у пациентов с печеночной недостаточностью снижается скорость превращения валацикловира в ацикловир, но не степень данного превращения. $T_{1/2}$ ацикловира не зависит от функции печени.

Беременность

В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира на поздних сроках беременности установлено увеличение значения суточной AUC в стабильном состоянии при ежедневном приеме валацикловира в дозе 1000 мг в сутки, которая примерно в 2 раза превышала AUC при приеме внутрь ацикловира в дозе 1200 мг в сутки.

ВИЧ-инфекция

У пациентов с ВИЧ-инфекцией распределение и фармакокинетические характеристики ацикловира после перорального приема одной или нескольких доз 1000 мг или 2000 мг валацикловира остаются неизменными по сравнению со здоровыми добровольцами.

Трансплантация органов

$C_{\max}$ ацикловира у пациентов после трансплантации органов, получавших 2000 мг валацикловира 4 раза в сутки, была сопоставима или выше таковой, наблюдаемой у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу. Установленные суточные значения AUC могут быть охарактеризованы как заметно более высокие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

- Крахмал кукурузный
- Кремния диоксид коллоидный
- Кроскармеллоза натрия
- Магния стеарат
- Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка таблетки

- Опадрай II белый: (макрогол (полиэтиленгликоль), поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид [E171]).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги Al.

По 10 таблеток в банку из ПЭТФ, укупоренную крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия.

По 6 блистеров по 7 таблеток или по 1 блистеру по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ШЛС Фарма»

111024, г. Москва, ул. Душинская, д. 7, стр. 1, этаж 4, каб. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ШЛС Фарма»

111024, г. Москва, ул. Душинская, д. 7, стр. 1, этаж 4, каб. 11.

Тел.: +7 (495) 970-15-80

E-mail: medinfo.russia@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валацикловир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>