

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*фармакодинамика.* Валацикловир — противовирусный препарат, который является специфическим ингибитором ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир с помощью фермента валацикловиргидролазы. Валацикловир *in vitro* активен в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, вируса *Varicella zoster*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6-го типа. В результате фосфорилирования ацикловир превращается в активный трифосфат ацикловира, конкурентно ингибирующий синтез вирусной ДНК. На первой стадии фосфорилирования необходима активность вирусспецифического фермента — вирусной тимидинкиназы, которая находится только в инфицированных вирусом клетках. При цитомегаловирусной инфекции фосфорилирование ацикловира частично осуществляется специфическим ферментом — фосфотрансферазой UL 97, что в значительной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования (преобразования монофосфата в трифосфат) полностью завершается клеточными ферментами. Трифосфат ацикловира ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, являясь аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и в итоге — к блокированию репликации вируса. Валацикловир ускоряет прекращение боли при лечении опоясывающего герпеса, уменьшает продолжительность болевого синдрома, а также количество больных с зостерассоциируемой болью, в том числе с острой и постгерпетической невралгией.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с помощью валацикловира снижает риск острого отторжения трансплантата (больные после пересадки почек), частоту возникновения оппортунистических инфекций и других инфекций, вызванных вирусом герпеса (вирусом простого герпеса и вирусом *Herpes zoster*).

*Фармакокинетика.* После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин. Биодоступность ацикловира при приеме 1000 мг валацикловира составляет 54% и не снижается при одновременном приеме пищи.  $C_{\max}$  ацикловира в плазме крови после однократного приема 250–1000 мг валацикловира составляет 10–37 мкмоль (2,2–8,3 мкг/мл) и достигается через 1–2 ч после приема.  $C_{\max}$  валацикловира в плазме крови достигается в среднем через 30–100 мин после приема, через 3 ч валацикловир в плазме крови не определяется. Вальтровир не метаболизируется ферментами цитохрома P450.

Вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса существенно не изменяют фармакокинетику ацикловира и валацикловира после перорального применения Вальтровка.

В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира в III триместр беременности AUC ацикловира в фазе плато после применения валацикловира в дозе 1000 мг приблизительно в 2 раза выше, чем после применения ацикловира перорально в дозе 1200 мг/сут.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией фармакокинетические характеристики ацикловира после применения разовой или многократной дозы 1000 или 2000 мг валацикловира не изменяются по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

У реципиентов трансплантатов органов при применении валацикловира в дозе 2000 мг 4 раза в сутки  $C_{\max}$  ацикловира соответствует или превышает таковую у здоровых добровольцев, а суточные показатели AUC значительно выше.

## ПОКАЗАНИЯ

лечение заболеваний кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом *Herpes simplex*, в том числе впервые выявленного и рецидивирующего генитального герпеса;

лечение герпеса губ (*Herpes labialis*);

превентивное лечение рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызываемых вирусом простого герпеса, включая генитальный герпес;

для снижения риска передачи вируса от больных генитальным герпесом (при применении Вальтровира в качестве супрессивной терапии в комбинации с соблюдением правил безопасного секса);

лечение опоясывающего герпеса;

профилактика цитомегаловирусной инфекции, развивающейся после трансплантации органов.

## ПРИМЕНЕНИЕ

*лечение опоясывающего герпеса:* по 1000 мг (2 таблетки) препарата 3 раза в сутки на протяжении 7 дней.

*Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса.* Больные с нормальным иммунитетом (взрослые): 500 мг (1 таблетка) препарата 2 раза в сутки.

При возникновении рецидивов лечение должно длиться 3 или 5 дней. При первичном течении, которое может быть более тяжелым, лечение необходимо продолжить с 5 до 10 дней. Лечение следует начинать как можно раньше. Для рецидивных форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, идеальным было бы применение препарата в продромальный период или сразу после появления первых симптомов. Валацикловир может предупредить развитие поражений при рецидивах инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, при условии начала лечения сразу же после появления первых симптомов заболевания.

Как альтернатива для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективной дозой валацикловира является 2000 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки в течение 1 дня. Вторую дозу следует применить через 12 ч (не ранее чем через 6 ч) после первой дозы. При таком режиме дозирования продолжительность лечения должна составлять не более 1 дня, поскольку длительное применение не повышает клинической эффективности лечения. Лечение следует начинать при появлении первых ранних симптомов лабиального герпеса (ощущение пощипывания, зуд или жжение в области губ).

*Превентивное лечение (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса:* больным с нормальным иммунитетом (взрослые) назначать 500 мг (1 таблетка) препарата 1 раз в сутки;

*Уменьшение передачи вируса генитального герпеса:* взрослым гетеросексуальным лицам (с нормальным иммунным статусом), у которых отмечают  $\leq 9$  обострений заболевания в году, Вальтровир необходимо назначать в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Данных об уменьшении передачи вируса генитального герпеса в других популяциях больных нет.

*Для профилактики цитомегаловирусной инфекции* взрослым и подросткам в возрасте старше 12 лет назначают в дозе 2000 мг (4 таблетки) 4 раза в сутки как можно раньше после трансплантации. При почечной недостаточности дозы следует снижать (см. Дозирование при нарушении функции почек). Продолжительность применения обычно составляет 90 дней, но может быть увеличена для пациентов с высокой степенью риска.

*Дозирование при нарушении функции почек.* Необходимо с осторожностью назначать валацикловир больным с нарушением функции почек. Обязательно следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Режим дозирования зависит от клиренса креатинина и показаний и приведен в таблице.

Терапевтическое показание	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза валацикловира
<i>Herpes zoster</i> (лечение) у взрослых больных с нормальным иммунитетом и больных с иммунодефицитом	≥50	1 г 3 раза в сутки
	30–49	1 г 2 раза в сутки
	10–29	1 г 1 раз в сутки
	<10	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes simplex</i> (лечение)		
У взрослых больных с нормальным иммунитетом	≥30	500 мг 2 раза в сутки
	<30	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes labialis</i> (лечение) у взрослых больных с нормальным иммунитетом	≥50	2 г 2 раза в сутки
	30–49	1 г 1 раз в сутки
	10–29	500 мг 2 раза в сутки
	≥10	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes simplex</i> (предотвращение)		
У взрослых больных с нормальным иммунитетом	≥30	500 мг 1 раз в сутки
	<30	250 мг 1 раз в сутки*
У взрослых больных с иммунодефицитом	≥30	500 мг 2 раза в сутки
	< 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика цитомегаловирусной инфекции	≥75	2 г 4 раза в сутки
	50–75	1,5 г 4 раза в сутки
	25–50	1,5 г 3 раза в сутки
	10–25	1,5 г 2 раза в сутки
	<10 или диализ	1,5 г 1 раз в сутки

\*Применять таблетки с соответствующей дозировкой или другие лекарственные формы валацикловира.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат рекомендуется применять в той же дозе, что и больным с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Препарат принимают после процедуры гемодиализа. Клиренс креатинина необходимо постоянно контролировать, особенно в периоды, когда функция почек может быстро изменяться, например, сразу после трансплантации. Соответственно следует изменять дозу валацикловира.

*Дозирование при нарушении функции печени.* В коррекции дозы у больных с легким или умеренно выраженным циррозом печени нет необходимости (синтезирующая функция печени сохранена). Фармакокинетические показатели при выраженном циррозе (с нарушением синтезирующей функции печени и наличием признаков портальной гипертензии) свидетельствуют об отсутствии необходимости в изменении дозирования, однако клинический опыт применения препарата в данной ситуации ограничен.

О применении высоких доз (4000 мг/сут) см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

*Пациенты пожилого возраста.* Для предотвращения возможных нарушений функции почек требуется коррекция дозы валацикловира (см. Дозирование при нарушении функции почек).

Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

наиболее распространенными побочными реакциями лекарственного средства являются головная боль и тошнота. Среди самых серьезных побочных реакций отмечены тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром, ОПН и неврологические нарушения.

Побочные действия классифицированы по органам и системам.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей, возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома.

Вышеуказанные симптомы в большинстве случаев обратимы и наблюдаются главным образом у больных с почечной недостаточностью или другими факторами риска (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). У пациентов после трансплантации органов, получающих валацикловир для профилактики цитомегаловирусной инфекции в высоких дозах (8 г/сут), неврологические реакции возникают чаще, чем у больных, которые получают более низкие дозы.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, тромбоцитопения.

Лейкопения главным образом отмечается у больных с иммунодефицитом.

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия.

*Со стороны дыхательной системы и органов грудной полости:* одышка.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, дискомфорт в животе, рвота, диарея.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* обратимое повышение показателей печеночных тестов.

Периодически это описывается как гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, включая явления фотосенсибилизации; зуд; крапивница; ангионевротический отек.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нарушения функции почек, ОПН, боль в почках, гематурия (часто ассоциирована с другими нарушениями функции почек).

Боль в почках может быть ассоциирована с почечной недостаточностью.

Сообщалось об образовании преципитатов ацикловира в канальцах почек. Во время лечения следует обеспечить адекватный уровень приема жидкости (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

*Другие:* микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения (иногда в комбинации) у тяжелых больных с иммунодефицитом, особенно с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, которые получали высокие дозы (8000 мг/сут) валацикловира в течение длительного времени. Эти же явления отмечены у пациентов с такими же заболеваниями, но которые не получали лечения валацикловиром.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

*гидратация:* следует поддерживать адекватный уровень вводимой жидкости у больных с повышенным риском дегидратации, особенно у лиц пожилого возраста.

*Применение при нарушении функции почек и у больных пожилого возраста.* Ацикловир выделяется почками, поэтому дозу валацикловира для больных с нарушениями функции почек следует снизить (см. ПРИМЕНЕНИЕ). У больных пожилого возраста отмечают сниженную функцию почек, поэтому им требуется коррекция дозы. У пациентов с нарушениями функции почек и у лиц пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать для выявления этих эффектов. Эти реакции в большинстве случаев являются обратимыми после прекращения лечения (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

*Применение более высоких доз валацикловира при печеночной недостаточности и трансплантации печени.* О применении более высоких доз валацикловира (4 мг и более в сутки) для лечения пациентов с заболеваниями печени данных нет, поэтому необходимо с осторожностью назначать более высокие дозы валацикловира таким больным. Специальные исследования по применению валацикловира при трансплантации печени не проводились, однако есть информация, что профилактика с помощью высоких доз ацикловира снижает частоту инфицирования и заболеваний, вызванных цитомегаловирусом.

*Применение при лечении опоясывающего герпеса.* При лечении больных, особенно с ослабленным иммунитетом, необходимо внимательно следить за клиническим ответом. Если ответ на лечение недостаточный, рекомендуется применение в/в противовирусной терапии. Пациентов с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением висцеральных органов, диссеминацией вируса, моторной нейропатией, энцефалитом и цереброваскулярными нарушениями следует лечить в/в противовирусными лекарственными средствами.

Кроме того, больным с ослабленным иммунитетом, у которых отмечают герпетические поражения глаз или высокий риск диссеминации и поражения висцеральных органов, необходимо назначать в/в противовирусные средства.

*Уменьшение передачи вируса генитального герпеса.* Супрессивная терапия валацикловиrom снижает риск передачи генитального герпеса. Она не излечивает герпетическую инфекцию, а также полностью не исключает риск передачи вируса. Дополнительно к терапии валацикловиrom рекомендуется соблюдение больными правил безопасного секса.

*Применение при цитомегаловирусной инфекции.* Информация об эффективности препарата, полученная при лечении больных с высоким риском цитомегаловирусной инфекции с целью профилактики после трансплантации органов, показала, что валацикловир следует применять у этих пациентов, если с целью безопасности прекращено применение валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира, необходимое для профилактики цитомегаловирусной инфекции, может вызвать частое возникновение побочных реакций, включая нарушения со стороны нервной системы, по сравнению с применением низких доз, которые назначают при других показаниях. Необходимо внимательно следить за функцией почек пациентов и проводить соответствующую коррекцию доз препарата.

### *Период беременности и кормления грудью*

*Фертильность.* Данные о наличии влияния валацикловира на фертильность отсутствуют, однако клинически это не подтверждено. Имеется информация, что после 6 мес ежедневного применения ацикловира в дозе от 400 мг до 1 г изменений в количестве, морфологии и подвижности сперматозоидов не отмечено.

*Беременность.* Данные о применении валацикловира в период беременности ограничены. Валацикловир при лечении беременных можно применять только тогда, когда потенциальная польза от лечения матери превышает возможный риск для плода. Существуют данные о клинических наблюдениях с участием женщин в I триместр беременности, которые свидетельствуют об отсутствии повышения частоты возникновения врожденных дефектов у новорожденных среди беременных, принимавших ацикловир, по сравнению с общей популяцией таких пациентов. Однако достоверного и окончательного вывода о безопасности применения валацикловира у беременных сделать нельзя.

*Кормление грудью.* Ацикловир, главный метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. Соотношение между концентрацией ацикловира в грудном молоке и плазме крови матери составляет 1,4–2,6 (в среднем — 2,2). Средняя концентрация ацикловира в грудном молоке составляет 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль). В случае приема валацикловира матерью в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок с грудным молоком получит дозу ацикловира около 0,61 мкг/кг в сутки.  $T_{1/2}$  ацикловира из грудного молока аналогичен таковому из плазмы крови. Неизменный валацикловир в плазме крови матери, грудном молоке или моче ребенка не определяется.

Назначать валацикловир женщинам в период грудного вскармливания следует с осторожностью, только в случаях клинической необходимости. Однако ацикловир применяют для лечения новорожденных с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, путем в/в введения в дозах 30 мг/кг/сут.

*Дети.* Применять у детей в возрасте старше 12 лет.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами.* В настоящее время таких сообщений нет. Фармакология валацикловира не дает оснований ожидать любого негативного воздействия. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем и другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных эффектов валацикловира.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

каких-либо клинически значимых взаимодействий не выявлено.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые назначаются одновременно влияют на этот механизм выведения, могут повышать концентрацию ацикловира в плазме крови после применения валацикловира. После приема валацикловира в дозе 1 г одновременно с циметидином и пробенецидом, которые блокируют канальцевую секрецию, увеличивается AUC ацикловира и снижается его почечный клиренс, однако необходимость в изменении дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

В отношении больных, которые получают более высокие дозы валацикловира (4 г и больше в сутки), следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с лекарствами, которые конкурируют с ацикловиром за пути выведения, поскольку это может привести к повышению уровня в плазме крови одного или обоих препаратов и их метаболитов. При одновременном применении с микофенолата мофетилем (иммуносупрессорным препаратом, который применяется после пересадки органов) повышается уровень в плазме крови ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

Следует соблюдать осторожность также (проводить мониторинг изменений функции почек) при одновременном назначении высоких доз валацикловира (4 г и больше) и других препаратов, влияющих на функцию почек (например циклоспорина, такролимуса).

#### ПЕРЕДОЗИРОВКА

*симптомы.* Возможны тошнота, рвота, развитие ОПН, неврологических симптомов (спутанность сознания, галлюцинации, агитация, потеря сознания и кома). Большинство из описанных симптомов являются последствиями недостаточного снижения дозы у пациентов с нарушением функции почек и лиц пожилого возраста. Необходимо соблюдать осторожность при установлении дозы.

*Лечение.* Пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно ускоряет элиминацию ацикловира из крови и может считаться оптимальным методом лечения в случае симптоматической передозировки.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.