

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
УЛКАРИЛ® 200  
УЛКАРИЛ® 400  
УЛКАРИЛ® 800**

**Торговое название**

УЛКАРИЛ® 200

УЛКАРИЛ® 400

УЛКАРИЛ® 800

**Международное непатентованное название**

Ацикловир

**Лекарственная форма**

Таблетки, 200 мг, 400 мг и 800 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - ацикловир 208.00 мг (эквивалентно ацикловиру 200 мг), или 416.00 мг (эквивалентно ацикловиру 400 мг), или 832.00 мг (эквивалентно ацикловиру 800 мг)

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, натрия крахмала гликолят тип А (Эксплотаб), крахмал кукурузный, магния стеарат

**Описание**

Круглые таблетки белого цвета с двояковыпуклой поверхностью (для дозировки 200 мг).

Круглые таблетки белого цвета с двояковыпуклой поверхностью, с риской на одной стороне и маркировкой «NOBEL» на другой (для дозировки 400 мг).

Продолговатые таблетки белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью и риской на одной стороне (для дозировки 800 мг).

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные препараты для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды. Ацикловир.

Код АТХ J05AB01

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

При приеме внутрь, независимо от приема пищи, ацикловир абсорбируется из желудочно-кишечного тракта частично (20%). Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1,5 - 2 часа. Средние пиковые концентрации в плазме после повторного перорального введения 200мг, 400мг, 800 мг ацикловира 5 раз в течение дня каждые 4 часа составляет  $3,02 \pm 0,5$  мкмоль/л (200мг),  $5,21 \pm 1,32$  мкмоль/л (400мг). Эти значения достигаются примерно через  $1,5 \pm 0,6$  часов. Концентрация ацикловира в плазме крови через 4 часа после однократного перорального употребления ацикловира составляет  $1,61 \pm 0,3$  мкмоль/л (200 мг),  $2,59 \pm 0,53$  мкмоль/л (400 мг). Через 24 часа после прекращения приема ацикловира препарат полностью выводится из организма.

У детей с иммуносупрессией в возрасте от 3 до 11 лет после перорального приема 400 мг ацикловира, т.е. 300 - 650 мг ацикловира/м<sup>2</sup>.

Поверхности тела, 5 раз в течение дня, средние пиковые концентрации в плазме крови составляют 5,7 – 15,1 мкмоль/л. У грудных детей в возрасте от 1 до 6 недель после перорального введения 600 мг ацикловира/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 6 часов пиковые концентрации в плазме крови составили 17,3 или 8.6 мкмоль/л. Ацикловир в высоких концентрациях проникает в ткани и медленно выводится из них. Ацикловир проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

Объем распределения составляет  $50 \pm 8,7$  л/1,73 м<sup>2</sup> у взрослых и  $28,8 \pm 9,3$ л/1,73 м<sup>2</sup> у новорожденных и грудных детей до 3-х месяцев. Связывание с белками плазмы крови находилось в диапазоне между 9 и 33 %.

### *Распределение*

Наиболее высокие концентрации ацикловира достигаются в кишечнике, почках, печени и легких, а более низкие – в мышцах, сердце, мозге, яичниках и семенниках животных.

Ацикловир накапливается в слюне, вагинальном секрете, везикулярной жидкости герпетических пузырьков, а также в некоторых органах. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости равняется 50 % от концентрации в сыворотке.

### *Метаболизм и элиминация*

У пациентов с нормальной функцией почек 62-91 % ацикловира выводятся через почки в неизменном виде, а 10-15 % в виде 9-карбоксиметилгуанина. Выведение ацикловира осуществляется как путем гломерулярной фильтрации, так и путем канальцевой секреции.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью средний период полураспада во время гемодиализа составляет 5,7 часов. Во время гемодиализа уровень ацикловира в плазме падает примерно на 60 %. При ограниченной функции почек и клиренсе креатинина 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> существует опасность кумуляции при дозировке по 200 мг 5 раз в сутки. Поэтому при вышеуказанном клиренсе креатинина показано снижение дозы препарата.

### **Фармакодинамика**

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* репликацию вирусов герпеса человека, включая вирус простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV). В культуре клеток обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении HSV-1, далее в порядке убывания активности следуют: HSV-2, VZV, EBV и CMV. Действие ацикловира на вирусы герпеса (HSV-1, : HSV-2, VZV, EBV, CMV) имеет высоко избирательный характер.

Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому мало токсичен. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами HSV, VZV, EBV и CMV, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат – аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к образованию резистентных штаммов, и поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным. У большинства выделенных штаммов с пониженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие ацикловира на штаммы HSV *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов HSV к УЛКАРИЛ® *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

### **Показания к применению**

- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес
- профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с нормальным иммунным статусом и иммунодефицитом
- ветряная оспа, опоясывающий герпес
- опоясывающий лишай, вызванный вирусом *Varicella zoster*

## **Способ применения и дозы**

УКАРИЛ® таблетки можно принимать во время еды, поскольку прием пищи не нарушает в значительной степени его абсорбцию. Таблетки следует запивать полным стаканом воды.

### *Взрослые*

#### *Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса*

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, рекомендуемая доза препарата составляет 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки каждые 4 часа, можно применять дозу 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день каждые 12 часов или 800 мг (1 таблетка) 1 раз в день, исключением является период ночного сна. Обычный курс лечения составляет 5 дней, но может быть продлен при тяжелых первичных инфекциях.

В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза препарата может быть увеличена до 400 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки. Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции. При рецидивах препарат рекомендуется назначать уже в продромальном периоде или при появлении первых элементов сыпи.

#### *Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса с нормальным иммунным статусом*

Для профилактики рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у пациентов с нормальным иммунитетом, рекомендуемая доза препарата составляет по 200 мг 4 раза в сутки каждые 6 часов, либо по другой схеме терапии — по 400 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов или по 800 мг 1 раз в сутки. В некоторых случаях эффективными оказываются более низкие дозы УЛКАРИЛа® по 200 мг 3 раза в сутки каждые 8 часов или 2 раза в сутки каждые 12 часов, либо возможна однократная суммарная суточная доза 800 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Лечение препаратом периодически следует прерывать на 6–12 месяцев для выявления возможных изменений в течение заболевания.

#### *Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у пациентов с иммунодефицитом*

Для профилактики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса у пациентов с иммунодефицитом, рекомендуемая доза УЛКАРИЛа® составляет по 200 мг 4 раза в сутки каждые 6 часов или по 400 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов. В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза УЛКАРИЛа® может быть увеличена до 400 мг 5 раз в сутки. Продолжительность профилактического курса терапии зависит от длительности периода возможного риска инфицирования.

#### *Лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса*

Для лечения ветряной оспы и опоясывающего герпеса рекомендуемая доза УЛКАРИЛа® составляет 800 мг 5 раз в сутки; препарат принимают каждые 4 часа, исключением является период ночного сна. Курс лечения - 7 дней.

Лечение препаратом следует начинать как можно раньше после начала инфекции, т.к. от этого зависит эффективность лечения.

### Дети

Детям младше 6 лет не рекомендуется назначение таблетированных форм препарата.

#### *Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса*

- дети старше 6 лет: по 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки каждые 4 часа, за исключением периода ночного сна. Курс лечения 5 дней.

В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза может быть увеличена до 400 мг 5 раз в сутки.

#### *Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у детей с иммунодефицитом*

- дети старше 6 лет: по 200 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки каждые 6 часов.

В случае выраженного иммунодефицита – по 200 мг 5 раз в сутки.

#### *Лечение ветряной оспы*

- дети старше 6 лет: 800 мг, принимаемые 4 раза в сутки.

Более точную дозу можно определить из расчета 20 мг/кг массы тела (но не более 800 мг) 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 5 дней.

#### *Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и лечение опоясывающего герпеса у детей с нормальными показателями иммунитета*

#### *Пациенты пожилого возраста*

В пожилом возрасте происходит снижение клиренса ацикловира в организме параллельно со снижением клиренса креатинина. Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема высоких доз УЛКАРИЛа® внутрь, при почечной недостаточности у них необходимо решить вопрос о снижении дозы УЛКАРИЛа® до 200 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки каждые 12 часов.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью прием УЛКАРИЛа® внутрь в рекомендуемых дозах с целью лечения и профилактики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, не приводит к кумуляции препарата до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни. Однако, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) дозу УЛКАРИЛа® рекомендуется снижать до 200 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки каждые 12 часов.

При лечении ветряной оспы, опоясывающего герпеса, а также при лечении пациентов с выраженным иммунодефицитом рекомендуемые дозы УЛКАРИЛа® составляют:

- *тяжелая почечная недостаточность* (клиренс креатинина <10 мл/мин): 800 мг (4 таблетки по 200 мг, или 2 таблетки по 400 мг, или 1 таблетка по 800 мг) 2 раза в сутки каждые 12 часов;

- умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 10-25 мл/мин): 800 мг (4 таблетки по 200 мг, или 2 таблетки по 400 мг, или 1 таблетка по 800 мг) 3 раза в сутки каждые 8 часов.

### **Побочные действия**

Очень часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100, <1/10$ ), нечасто ( $>1/1,000, <1/100$ ), редко ( $>1/10,000, <1/1,000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ). Данные побочные явления выражены в основном у пациентов с почечной недостаточностью.

#### *Часто*

- головная боль, головокружение
- тошнота, рвота, диарея, боли в животе
- зуд, сыпь, фотосенсибилизация
- быстрая утомляемость, повышение температуры

#### *Нечасто*

- крапивница, быстрое диффузное выпадение волос (связь с приемом препарата УЛКАРИЛ® не доказана, чаще ассоциируется с множественными вариациями течения заболевания и большим количеством применяемых препаратов)

#### *Редко*

- одышка
- ангионевротический отек
- обратимое повышение билирубина и активности ферментов печени
- повышение концентрации мочевины и креатинина в крови
- анафилаксия

#### *Очень редко*

- анемия, лейкопения и тромбоцитопения
- гепатит, желтуха
- острая почечная недостаточность, почечные боли
- тревога, смятение, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, конвульсии, сонливость, энцефалопатия, кома (данные симптомы являются обратимыми и обычно наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью или другими предрасполагающими факторами).

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру или другим компонентам препарата
  - наследственная непереносимость лактозы или наследственная недостаточность лактазы, мальабсорбция глюкозы/галактозы
  - детский возраст до 6 лет
- УКАРИЛ® следует применять с осторожностью при дегидратации и почечной недостаточности.

### **Лекарственные взаимодействия**

Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий при применении УКАРИЛа® не отмечалось.

УКАРИЛ® выводится в неизменном виде в мочу путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира. Ацикловир усиливает действие нефротоксических препаратов (особенно у пациентов с нарушенной функцией почек).

Циметидин, будучи ингибитором микросомального окисления, увеличивает показатель AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме – время») ацикловира, снижает его почечный клиренс и повышает плазменную концентрацию. Отмечалось увеличение в плазме крови AUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессанта, применяющегося в трансплантологии, при одновременном применении обоих препаратов. Однако коррекции дозы не требуется вследствие широкого диапазона терапевтических доз УКАРИЛа®.

При назначении УКАРИЛа® через 1 ч после приема 1 г пробенецида, период полувыведения ацикловира и площадь под кривой «концентрация в плазме-время» увеличивались на 18 и 40% соответственно. Пробенецид блокирует канальцевую секрецию ацикловира и тем самым увеличивает концентрацию ацикловира в плазме крови, спинномозговой жидкости и его период полувыведения.

Одновременный прием ацикловира и зидовудина ВИЧ-инфицированными пациентами не влияет на кинетику этих препаратов.

Ацикловир усиливает эффект аминокислоты.

Одновременный прием ацикловира и ганцикловира усиливает (взаимно) риск проявления токсичности.

Сопутствующее применение такролимуса с ацикловиром может повысить органотоксичность последнего.

В щелочной среде такролимус нестабилен, поэтому следует избегать совместного применения такролимус в виде восстановленного концентрата для инфузий (5 мг/мл) с ацикловиром, который существенно подщелачивает раствор.

Одновременный прием с циклоспорином может повышать уровень в крови, увеличивает (взаимно) риск нарушения функции почек.

### **Особые указания**

Пациенты, принимающие высокие дозы УКАРИЛа® внутрь, должны получать достаточное количество жидкости.

Длительное и повторное лечение УКАРИЛом® пациентов со сниженным иммунитетом может привести к развитию резистентности.

При одновременном применении с нефротоксическими препаратами у больных с нарушениями функции почек и с недостаточностью водной нагрузки следует учитывать возможность развития острой почечной недостаточности, вследствие образования осадка из кристаллов ацикловира.

При применении УКАРИЛа® необходимо контролировать функцию почек. Лечение больных пожилого возраста следует проводить при достаточном

увеличении водной нагрузки и под наблюдением врача, т.к. у этой категории больных увеличивается период полувыведения ацикловира.

Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр – лактазы, мальабсорбцией глюкозы – галактозы.

Если у женщин с герпесом половых органов на протяжении 1-й недели состояние не улучшится, необходимо провести гинекологическое обследование. У больных герпесом половых органов повышен риск развития рака шейки матки, поэтому следует выполнять тест Папаниколау 1 раз в год для определения начальных изменений шейки матки. УКАРИЛ® не предупреждает передачу герпеса половым путем, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от половых контактов, даже при отсутствии клинических проявлений.

#### *Беременность и период лактации*

Анализ лечения УКАРИЛом® женщин в период беременности не выявил увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Однако, следует соблюдать осторожность при назначении УЛКАРИЛа® женщинам в период беременности и оценивать предполагаемую пользу для матери и возможный риск для плода.

Ацикловир проникает в грудное молоко. После приема УКАРИЛа® внутрь в дозе 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки ацикловир определялся в грудном молоке в концентрациях, составляющих 0,6-4,1 от плазменных концентраций. При таких концентрациях при грудном вскармливании дети могут получать ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг /сут. Учитывая данный факт, следует прекратить грудное вскармливание.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Учитывая побочные действия препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* после приема разовой дозы, не превышающей 20 г ацикловира, токсического действия не наблюдалось. Многократная передозировка ацикловира в течение нескольких дней привела к развитию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота, а также неврологических симптомов: головная боль и спутанность сознания.

*Лечение:* симптоматическое. В случае подозрения на передозировку следует проводить наблюдение за пациентом с целью выявления токсических симптомов. Рекомендуются проведение диализа, особенно у пациентов с острой почечной недостаточностью. Необходимо увеличить поступление жидкости в организм для предупреждения образования кристаллов в почечных канальцах.

### **Форма выпуска и упаковка**



По 5 (для дозировки 400 мг и 800 мг) или 25 (для дозировки 200 мг) таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 (для дозировки 200 мг) или 5 (для дозировки 400 мг и 800 мг) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, защищенном от света месте.  
Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е  
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50  
Номер факса: (+7 727) 399-60-60  
Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz