

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/м².

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/м² 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 м² у взрослых и $28,8 \pm 9,3$ л/1,73 м² 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 м² 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 аминобензойной кислоты.

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