



ЗЕРОВИР

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Зеровир.

Международное непатентованное название: валацикловир.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Валацикловира гидрохлорид USP экв. валацикловиру 500 мг;

Вспомогательные вещества q.s.
Краситель: диоксид титана.

Фармакотерапевтическая группа: Нуклеозиды и нуклеотиды, противовирусное средство.

Код АТХ: J05AB11.

Фармакологическое действие:
Фармакодинамика:

В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир, под воздействием фермента валацикловиргидролазы. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса варицелла зостер (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира. Первая стадия фосфорилирования требует активности вирусных специфических ферментов. Для 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 огромной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК полимеразу и, будучи аналогом нуклеозидов, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облитгатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. У пациентов с сохраненным иммунитетом ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко, но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например, с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных. Резистентность обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, 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:

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом валацикловиргидролазой, выделенным из печени человека. После однократного приема валацикловира в дозе 250-2000 мг средняя пиковая концентрация ацикловира в плазме у пациентов с нормальной функцией почек составляет 10-37 мкмоль (2,2- 8,3 мкг/мл), а медиана времени достижения этой концентрации 1-2 часа. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира равна 54 % и не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация валацикловира в плазме составляет лишь 4 % от концентрации ацикловира, медиана времени ее достижения - 30 - 100 минут после приема дозы, через 3 часа уровень пиковой концентрации сохраняется прежним или снижается. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь. Степень связывания валацикловира с белками плазмы очень низка (всего 15 %). У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ацикловира из плазмы после приема валацикловира составляет около 3 часов, а у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности средний период полувыведения около 14 часов. Валацикловир выводится из организма с мочой преимущественно в виде ацикловира (более 80% дозы) и метаболита ацикловира 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизменном виде элиминируется менее 1 % препарата.

Показания к применению:

- лечение герпеса зостера (опоясывающего лишая). Ускоряет исчезновение боли, уменьшает ее продолжительность и процент больших герпеса, вызванных опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию;
- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес;
- лечение лабиального герпеса (губная лихорадка);
- профилактика образования поражений, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса;
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес;
- для снижения инфицирования генитальным герпесом здорового партнера, если его принимать в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом;
- профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, возникающей при трансплантации органов. Профилактическое назначение препарата Зеровир при ЦМВ инфекции ослабляет выраженность реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (ВПГ, ВЗВ).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к валацикловиру (в т.ч. к ацикловиру) и другим герпесвирусным инфекциям.

С осторожностью: при клинически выраженных формах ВИЧ-инфекции.

Беременность и период лактации:

Применение препарата при беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы:

Лечение опоясывающего герпеса:

Взрослые - 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ:

Взрослые - 500 мг 2 раза в сутки.

В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. В более тяжелых первичных случаях лечение следует начинать, как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение препарата Зеровир в продольном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективно назначение препарата Зеровир в дозе 2 г дважды в течение 1 дня. 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 дня, поскольку это, как было показано, не дает дополнительных клинических преимуществ. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов губной лихорадки (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:

Взрослые - у пациентов с сохраненным иммунитетом Зеровир назначается в дозе 500 мг один раз в сутки. У пациентов с очень частыми рецидивами (10 и более в год) дополнительного эффекта можно добиться при назначении препарата Зеровир в суточной дозе 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Для взрослых пациентов с иммунодефицитами рекомендованная доза препарата Зеровир составляет 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения 4-12 месяцев.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера:

Инфицированный взрослым с сохраненным иммунитетом и с числом обострений до 9-ти в год, Зеровир следует принимать по 500 мг 1 раз в день в течение года и более каждый день при регулярной половой жизни, при не регулярных половых контактах прием препарата Зеровир необходимо начинать за 3 дня до предполагаемого полового контакта.

Данных о профилактике инфицирования в других популяциях больных не существует.

Профилактика ЦМВ инфекции:

Дозы для взрослых и подростков (с 12 лет) - рекомендуется назначать Зеровир в дозе 2 г 4 раза в сутки, как можно раньше, после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у больных с высоким риском, лечение может быть более длительным.

Дозы при почечной недостаточности: Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых ВПГ, профилактика (супрессия) и снижение инфицирования здорового партнера: Дозу препарата Зеровир рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек:

Терапевтические показания:	Клиренс креатинина мг/мин	Дозировка
Опоясывающий герпес	15-30	1 г 2 раза в сутки
	менее 15	1г 1 раз в сутки
Простой герпес (лечение)	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
	31-49	1 г дважды в течение 1 дня
Лабиальный герпес (лечение) (2г в 2 приема в течение 1 дня)	15-30	500 мг дважды в течение 1 дня
	менее 15	500 мг однократно
Простой герпес профилактика (супрессия):	- пациенты с сохраненным иммунитетом	250 мг 1 раз в сутки
	- пациенты со сниженным иммунитетом	500 мг 1 раз в сутки
	Снижение инфицирования генитальным герпесом	250 мг 1 раз в сутки

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять Зеровир сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл / мин.

Профилактика ЦМВ: Режим назначения препарата Зеровир у больных с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с таблицей, данной ниже.

К/к мл/мин 75 и более- 2 г 4 раза в сутки.

К/к мл/мин от 50 до менее 75- 1,5 г 4 раза в сутки.

К/к мл/мин от 25 до менее 50- 1,5 г 3 раза в сутки.

К/к мл/мин от 10 до менее 25- 1,5 г 2 раза в сутки.

К/к мл/мин менее 10 или диализ* - 1,5 г 1 раз в сутки.

*У пациентов, находящихся на гемодиализе, Зеровир следует назначать после окончания сеанса гемодиализа. Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза препарата Зеровир корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Доза препарата Зеровир при нарушении функции печени:

У пациентов со слабо и умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) корректировки дозы препарата Зеровир не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и наличием шунтов между портальной системой и общим сосудистым руслом) также не свидетельствуют о необходимости корректировки дозы, однако, опыт его клинического применения при данной патологии ограничен.

Дозировка в педиатрической практике:

Простой герпес (герпес губ): Рекомендуемая доза препарата Зеровир для лечения герпеса у детей 12 лет и старше составляет 2 г два раза в день в течение 1 дня с интервалом 12 часов. Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков простого герпеса (например, покалывание, зуд или жжение).

Ветряная оспа: Рекомендуемая дозировка препарата Зеровир для лечения ветряной оспы у иммунокомпетентных педиатрических пациентов от 2 до 18 лет составляет 20 мг / кг 3 раза в день в течение 5 дней. Общая доза не должна превышать 1 грамм при приеме 3 раза в день. Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков или симптомов заболевания.

Дозы у лиц пожилого возраста: корректировки дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Побочное действие:

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения. Используемые показатели частоты: Очень часто: ≥ 1 на 10; Часто: ≥ 1 на 100 или < 1 на 10; Нечасто: ≥ 1 на 1000 или < 1 на 100; Редко: ≥ 1 на 10000 или < 1 на 1000; Очень редко: < 1 на 10000.

Со стороны нервной системы: Часто: головная боль.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто: тошнота.

Кровь и лимфатическая система: Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения. В основном лейкопения была отмечена у больных со сниженным иммунитетом.

Со стороны иммунной системы: Очень редко: анафилаксия.

Со стороны нервной системы: Редко: головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей. Очень редко: возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний. У больных с трансплантированным органом, получающих высокие дозы (8 г в день) препарата Зеровир для профилактики ЦМВ инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения: Нечасто: диспноэ

Со стороны желудочно-кишечного тракта: Редко: дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Со стороны печени и желчных путей: Очень редко: обратимые нарушения функциональных печеночных тестов, которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: Нечасто: высыпания, включая проявления фоточувствительности. Редко: зуд. Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны почек и мочевыводящего тракта: Редко: нарушения функции почек. Очень редко: острая почечная недостаточность, почечная колика. (Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек).

Другие: У больных с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у пациентов с далеко зашедшей стадией СПИДа, 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 такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

Передозировка:

Симптомы: данные по передозировке валацикловира недостаточны. Прием внутрь в течение нескольких дней сверхвысоких доз ацикловира ассоциировался с желудочно-кишечными (тошнота и рвота) и неврологическими симптомами (головная боль и спутанность сознания).

Лечение: больные должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает удаление ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4г в сутки) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме уровня одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение АУС ацикловира и неактивного метаболита мифенолата мифетила, иммуносупрессивного препарата, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов. Необходимо также соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании валацикловира в более высоких дозах (4г в день и больше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Особые указания:

У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Доза препарата Зеровир должна корректироваться в зависимости от степени нарушения функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития неврологических осложнений.

Нет данных о применении препарата Зеровир в более высоких дозах (4г. или больше в день) у больных с заболеванием печени, поэтому высокие дозы им должны назначаться с осторожностью. Специальные исследования по изучению действия валацикловира при пересадке печени не проводились. Однако было показано, что профилактическое назначение ацикловира в высоких дозах редуцирует ЦМВ инфекцию.

Супрессивная терапия препаратом Зеровир снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью и не приводит к полному излечению. Терапия рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами: Особые предосторожности не требуются.

Форма выпуска:

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в каждом блистере ПВХ. Один блистер вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С и в местах, недоступных для детей.

Срок годности:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

Произведено для: **SPEY**
LONDON, Великобритания
Производитель:
Анчал Лайфсайдс Пвт. Лтд.,
Индия