

# 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 вируса 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 вирус 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 синтез вирусной ДНК полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облитерации разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. У пациентов с сохраненным иммунитетом ВПГ и ВЗВ с нулевой 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 человека. 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, быстро 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 плазменная 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 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-жарбоксиметоксиметилгуанина, в неизменном виде элиминироваться менее 1 % препарата.

**Показания к применению:**

- x лечение герпеса зостера (опоясывающего лишая). Ускоряет исчезновение боли, уменьшает ее продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и умеренно-тяжелую невралгию;
- x лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес;
- x лечение лабиального герпеса (губная лихорадка);
- x профилактика образования поражений, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса;
- x профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес;
- x для снижения инфицирования генитальным герпесом здорового партнера, если его принимать в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом;
- x 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:**

- x гиперчувствительность к ацикловиру (в т.ч. к ацикловиру).

*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 продромальном 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:**

Инфицированным 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 :

<i>Терапевтические показания:</i>	<i>Клиренс креатинина мл/мин</i>	<i>Дозировка</i>
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
Лабиальный герпес (лечение) (2г в 2 приема в течение 1 дня)	31-49	1 г дважды 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 - пациенты со сниженным иммунитетом Снижение инфицирования генитальным герпесом	менее 15	250 мг 1 раз в сутки
	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
	менее 15	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 корректировать 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 доза 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 грамма 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: наиболее часто возникают. Используемые показатели токсичности: Очень часто:  $\geq 1$  на 10; Часто:  $\geq 1$  на 100 или  $< 1$  на 10; Не часто:  $\geq 1$  на 1000 или  $< 1$  на 100; Редко:  $\geq 1$  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 зной 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: сыпь, включая проявления фоточувствительности. Редко: зуд. Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

**Со стороны почек и мочевого 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 ацикловиrom за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения в плазме уровня одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мوفетила, 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 рецидивирует ЦМВ инфекции.

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 к артонной упаковке.

**Условия хранения:**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C 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 MEDICAL**  
Лондон, Великобритания  
Производитель:  
Анчал Лайфсайнс Pvt. Ltd.,  
Индия