

## **Состав**

действующее вещество: famciclovir;

1 таблетка содержит фамцикловира 125 мг или 250 мг или 500 мг;

другие составляющие: крахмал прежелатинизированный, натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая, Опадрай белый OY-S-28924 (гипромеллоза (5 сР), типро7 макрогол 4000, макрогол 6000).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 125 мг: белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями;

таблетки по 250 мг: белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, со скошенными краями;

таблетки по 500 мг: белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, с риской с обеих сторон.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, за исключением ингибиторов обратной транскриптазы. Фамцикловир. Код АТХ J05A B09.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

При пероральном применении фамцикловир быстро превращается в пенцикловир, который активен в отношении вирусов Herpes simplex I и II типа и Varicella zoster, а также вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Пенцикловир попадает в инфицированные вирусом клетки, где под действием вирусной тимидинкиназы быстро превращается в монофосфат, который, в свою очередь, с участием клеточных ферментов переходит в трифосфат. Пенцикловир трифосфат находится в инфицированных вирусами клетках более 12 часов,

подавляя в них синтез вирусной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) и репликацию вирусов. Период полувыведения пенцикловира трифосфата в клетках, пораженных вирусами *Varicella zoster*, *Herpes simplex I* и *II* типа, составляет 9, 10 и 20 часов соответственно. Концентрация пенцикловира трифосфата в неинфицированных клетках не превышает минимальную обусловленную, поэтому в терапевтических концентрациях пенцикловир не влияет на неинфицированные клетки. Вероятность его токсического действия слишком низка, и для неинфицированных клеток маловероятны повреждения терапевтическими концентрациями пенцикловира.

Пенцикловир активен относительно недавно обнаруженных устойчивых к ацикловиру штаммов вируса *Herpes simplex* с измененной ДНК-полимеразой.

Частота возникновения резистентности к фамцикловиру (пенцикловиру) не превышает 0,3% у пациентов с нормальным иммунитетом, а у пациентов с нарушенным иммунитетом – 0,19%. Резистентность проявлялась только в начале лечения и не развивалась в процессе лечения или после завершения терапии.

У пациентов с опоясывающим герпесом существенно снижается выраженность и продолжительность постгерпетической невралгии.

У пациентов с нарушенным иммунитетом вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) фамцикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки уменьшает количество дней выделения вируса *Herpes simplex* (как с клиническими проявлениями, так и без них).

Фармакокинетика.

При пероральном применении фамцикловир быстро и эффективно абсорбируется и превращается в активное противовирусное соединение пенцикловир.

Биодоступность пенцикловира – 77%. Повышение концентрации пенцикловира в плазме крови происходит параллельно с увеличением однократной дозы фамцикловира в диапазоне 125-1000 мг. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) пенцикловира после приема внутрь 125 мг, 250 мг или 500 мг фамцикловира достигается в среднем через 45 минут и составляет 0,8 мкг/мл, 1,6 мкг/мл и 3,3 мкг/мл соответственно. В других исследованиях  $C_{max}$  пенцикловира после приема внутрь 250 мг, 500 мг или 1000 мг фамцикловира составляла 1,5 мкг/мл, 3,2 мкг/мл и 5,8 мкг/мл соответственно.

Системная биодоступность [площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)] пенцикловира не зависит от времени приема пищи. AUC пенцикловира при однократном приеме фамцикловира и при разделении суточной дозы фамцикловира на 2 или 3 приема сходны между собой, что свидетельствует об

отсутствии кумуляции пенцикловира при повторных применениях фамцикловира.

Связывание с белками плазмы крови пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника составляет менее 20%.

Фамцикловир выводится в основном в форме пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника, которые экскретируются с мочой в неизмененном виде. Фамцикловир в моче не обнаруживается. Период полувыведения пенцикловира из плазмы крови в конечной фазе после однократного и многократного приема дозы фамцикловира составляет около 2 часов.

Фармакокинетика в особых случаях

У пациентов с инфекцией, вызванной вирусом *Varicella zoster*, не обнаруживаются значительных изменений фармакокинетических параметров пенцикловира. Период полувыведения пенцикловира в конечной фазе после однократного и многократного приема дозы фамцикловира составляет 2,8 и 2,7 часа соответственно.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью после однократного и многократного приема дозы фамцикловира отмечается линейная зависимость между снижением плазменного клиренса, почечным клиренсом, скоростью выведения пенцикловира из плазмы крови и степенью тяжести почечной недостаточности. Фармакокинетические особенности применения фамцикловира у пациентов с тяжелыми (декомпенсированными) нарушениями функции почек не изучались.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени AUC не меняется. Фармакокинетика пенцикловира у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась. Нельзя исключить возможность нарушения процесса превращения фамцикловира в активный пенцикловир метаболит у данной группы пациентов, что может сопровождаться снижением концентрации пенцикловира в плазме крови и, как следствие, снижением эффективности фамцикловира.

Пациенты пожилого возраста (65 лет)

У пациентов в возрасте 65-70 лет наблюдалось повышение среднего AUC пенцикловира примерно на 40% и снижение почечного клиренса пенцикловира примерно на 20% по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет, что частично

может быть обусловлено возрастными изменениями функции почек у пациентов в возрасте от 65 лет.

Пол пациента не влияет на фармакокинетические параметры фамцикловира (незначительны отменности клиренса пенцикловира у мужчин и женщин).

При применении фамцикловира (однократный или многократный прием дозы 500 мг 1, 2 или 3 раза в сутки) у здоровых добровольцев негроидной расы и пациентов негроидной расы с нарушением функции почек или печени не было выявлено различий фармакокинетических показателей в сравнении с применением фамциклов. расы.

## **Показания**

Инфекции, вызванные вирусами *Varicella Zoster (VZV)*, – опоясывающий лишай:

- опоясывающий лишай, включая опоясывающий лишай с глазной локализацией у иммунокомпетентных взрослых пациентов;
- опоясывающий лишай у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом.

Инфекции, вызванные вирусами *Herpes Simplex (HSV)*, – генитальный герпес:

- лечение первых проявлений и рецидивов инфекционного генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых пациентов;
- лечение рецидивов генитального герпеса у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом;
- супрессия рецидивирующего генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых пациентов и у взрослых с ослабленным иммунитетом.

## **Противопоказания**

Известна гиперчувствительность к фамцикловиру или другим компонентам препарата, а также гиперчувствительность к пенцикловиру.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Влияние других лекарственных средств на фамцикловир

Пробенецид и другие лекарственные средства, влияющие на физиологию почек могут изменять уровень пенцикловира (активный метаболит фамцикловира) в плазме крови.

Поэтому пациентов, получающих Виракса в дозе 500 мг трижды в сутки вместе с пробенецидом последовательными днями, следует контролировать, в частности, токсичность, и может быть рассмотрено снижение дозы Виракса для таких пациентов.

Не отмечено никаких клинически значимых изменений в фармакокинетике пенцикловира после применения однократной дозы 500 мг фамцикловира после предварительного лечения многократными дозами аллопуринола, циметидина, теофиллина, зидовудина или прометазина или после приема вскоре после применения антацидов (гидроксида одновременно) эмтрицитабин. Не наблюдалось никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику пенцикловира после многократного (3 раза в сутки) применения фамцикловира (500 мг) с многократными дозами дигоксина.

Трансформирование неактивного метаболита 6-дезоксипенцикловира в пенцикловир катализируется альдегидоксидазой. Потенциально может иметь место взаимодействие с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми и/или подавляемыми этим ферментом. Клинические исследования взаимодействия фамцикловира с циметидином и прометазинном, ингибиторами альдегидоксидазы *in vitro* не показали значимого влияния на образование пенцикловира. Однако ралоксифен, более мощный ингибитор альдегидоксидазы, может влиять на образование пенцикловира.

**Влияние фамцикловира на другие лекарственные средства**

Фармакокинетика дигоксина не изменялась при одновременном применении однократных или многократных (3 раза в сутки) доз фамцикловира (500 мг). Не наблюдалось никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику зидовудина, его метаболитов (зидовудинглиукуронида или эмтрицитабина) после однократной пероральной дозы 500 мг фамцикловира одновременно с зидовудином или эмтрицитабином.

Хотя фамцикловир является лишь слабым ингибитором альдегидоксидазы *in vitro*, взаимодействие с метаболизируемыми альдегидоксидазой лекарственными средствами потенциально может иметь место. В ходе исследований не выявлено возможности индукции цитохрома P450 и ингибирования CYP3A4.

## **Особенности по применению**

**Пациенты с почечной недостаточностью**

Особое внимание следует обратить на пациентов с нарушенной функцией почек, которым необходима коррекция дозирования (см. раздел «Способ применения и

дозы» и «Передозировка»).

Острая почечная недостаточность наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью после применения доз, высоких по отношению к степени ухудшения функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не нуждаются в коррекции дозы. Это также касается пациентов пожилого возраста, не имеющих почечной недостаточности. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью действие фамцикловира не изучалось. Превращение фамцикловира в его активный метаболит пенцикловир у таких пациентов может быть нарушено, что может привести к снижению концентрации пенцикловира в плазме крови, и, как следствие, может наблюдаться уменьшение эффективности действия фамцикловира.

Применение при лечении опоясывающего герпеса

Необходимо тщательно следить за клиническим ответом, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Необходимо рассмотреть возможность применения внутривенной противовирусной терапии в случае, когда ответ на пероральную терапию считается недостаточным.

Пациентам с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением внутренних органов, диссеминированным опоясывающим герпесом, моторной нейропатией, энцефалитом и цереброваскулярными осложнениями следует применять внутривенную противовирусную терапию.

Также пациентам с ослабленным иммунитетом с глазной формой опоясывающего герпеса или пациентам с высоким риском распространения болезни и поражением внутренних органов необходимо применять внутривенную противовирусную терапию.

Передача генитального герпеса

Генитальный герпес – болезнь, передающаяся половым путем. Риск передачи увеличивается в острой фазе заболевания. Пациентам необходимо рекомендовать избегать половых актов при наличии симптомов, даже если антивирусная терапия уже начата. В процессе супрессивной терапии антивирусными средствами частота выделения вируса значительно снижается. Однако риск передачи остается, поэтому пациентам следует использовать соответствующие средства контрацепции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

### Беременность

Экспериментальные исследования не выявили эмбриотоксического и тератогенного действия фамцикловира и пенцикловира.

В ходе исследований внутреннего применения фамцикловира отмечалось проникновение пенцикловира в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли пенцикловир в грудное молоко. Безопасность применения фамцикловира беременным и кормящим грудью женщинам не установлена. Назначение препарата в период беременности или кормления грудью возможно только в случае, если польза от терапии матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

### Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли фамцикловир в грудное молоко. Исследования на животных показали, что пенцикловир проникает в грудное молоко. Если состояние женщины требует назначения фамцикловира, следует рассмотреть вопрос о прекращении кормления грудью.

### Фертильность

Влияние фамцикловира на мужскую фертильность после длительного перорального приема препарата в дозе 250 мг 2 раза в сутки не выявлено.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Данные о нарушении способности пациентов управлять автотранспортом или другими механизмами под влиянием препарата Виракса отсутствуют. Однако пациенты, у которых наблюдаются головокружение, сонливость, спутанность сознания или другие нарушения со стороны центральной нервной системы при применении препарата Виракса, должны воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

### **Способ применения и дозы**

Поскольку системная биодоступность пенцикловира не изменялась, когда принимали фамцикловир вместе с пищей, фамцикловир можно применять независимо от приема пищи.

*Опоясывающий лишай у иммунокомпетентных пациентов*

По 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Для лечения опоясывающего лишая с глазными осложнениями – 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Лечение дает лучшие результаты, если оно начато сразу после появления сыпи.

#### *Опоясывающий лишай у пациентов с ослабленным иммунитетом*

По 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Начинать лечение рекомендуется сразу после появления сыпи.

#### *Генитальный герпес у иммунокомпетентных пациентов*

##### *Первое проявление генитального герпеса*

По 250 мг 3 раза в день в течение 5 дней. Начинать лечение рекомендуется сразу после проявления генитального герпеса.

##### *Рецидив генитального герпеса*

По 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Начинать лечение рекомендуется в продромальном периоде (ощущение пощипывания, зуд, жжение, боль) или после проявления генитального герпеса.

##### *Рецидив генитального герпеса у пациентов с ослабленным иммунитетом*

По 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Начинать лечение рекомендуется в продромальном периоде (ощущение пощипывания, зуд, жжение, боль) или сразу после появления сыпи.

#### *Супрессия рецидивирующего генитального герпеса у иммунокомпетентных пациентов*

По 250 мг 2 раза в день. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но лечение должно быть прекращено после 12 месяцев непрерывной терапии, для того чтобы переоценить тяжесть рецидивов и их частоту. Минимальный период переоценки должен включать два рецидива. Доза 500 мг 2 раза в сутки была эффективна для пациентов с ослабленным иммунитетом.

#### *Супрессия рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с ослабленным иммунитетом*

По 500 мг 2 раза в день.

#### *Дозировка для пациентов с нарушенной функцией почек*

Поскольку снижение клиренса пенцикловира связано с нарушением функции почек, в соответствии с изменением клиренса креатинина, особое внимание следует обратить на дозировку для пациентов с нарушенной функцией почек.

Рекомендуется следующая схема дозировки:

*Опоясывающий лишай у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой*

*и пациентов с нарушенной иммунной системой*

Таблица 1

Клиренс креатинина (мл/хв/1,73 м2)	Дозировка
≥ 60	500 мг 3 раза в сутки в течение 7 или 10 дней*
От 40 до 59	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 или 10 дней*
От 20 до 39	500 мг 1 раз в сутки в течение 7 или 10 дней*
< 20	250 мг 1 раз в сутки в течение 7 или 10 дней*
Пациенты, находящиеся на диализе	250 мг после каждого диализа в течение 7 или 10 дней*

\*7 дней – для пациентов с нормальным иммунитетом, 10 дней – для пациентов с нарушенной иммунной функцией.

*Первое проявление генитального герпеса*

Таблица 2

Клиренс креатинина (мл/хв/1,73 м2)	Дозировка
---------------------------------------	-----------

<sup>3</sup> 40	250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней
От 20 до 39	250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
< 20	250 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Пациенты, находящиеся на диализе	250 мг после каждого диализа в течение 5 дней

*Рецидив генитального герпеса у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой*

*Таблица 3*

Клиренс креатинина (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Дозировка
<sup>3</sup> 20	125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
< 20	125 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Пациенты, находящиеся на диализе	125 мг после каждого диализа в течение 5 дней

*Рецидив генитального герпеса у пациентов с нарушенной иммунной системой*

*Таблица 4*

Клиренс креатинина (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Дозировка
<sup>3</sup> 40	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

От 20 до 39 500 мг 1 раза в сутки в течение 7 дней

< 20 250 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней

Пациенты, находящиеся на диализе 250 мг после каждого диализа в течение 7 дней

*Супрессия рецидивирующего генитального герпеса у пациентов*

*с нормально функционирующей иммунной системой*

*Таблица 5*

Клиренс креатинина

Дозировка

(мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)

<sup>3</sup> 40 250 мг 2 раза в сутки

От 20 до 39 125 мг 2 раза в сутки

< 20 125 мг 1 раз в сутки

Пациенты, находящиеся на диализе 125 мг после каждого диализа

*Супрессия рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с нарушенной иммунной системой*

*Таблица 6*

Клиренс креатинина

Дозировка

(мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)

<sup>3</sup> 40 500 мг 2 раза в сутки

От 20 до 39

500 мг 2 раза в сутки

< 20

250 мг 1 раз в сутки

Пациенты, находящиеся на диализе 250 мг после каждого диализа

*Пациенты с нарушенной функцией почек, находящиеся на гемодиализе*

4-часовой гемодиализ приводит к снижению концентрации пенцикловира в плазме крови примерно на 75% - дозу фамцикловира следует применять непосредственно после диализа. Режим дозирования для пациентов, находящихся на диализе, включен в таблицы выше, согласно каждому из случаев.

Поскольку сниженный клиренс пенцикловира связан с нарушением функций почек, который определяется клиренсом креатинина, особая осторожность необходима у пациентов с нарушением функций почек.

Пациенты с нарушенной функцией печени

Для пациентов с печеночными нарушениями изменение дозировки не требуется. Данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет)

Коррекция дозировки не требуется, если нет нарушений функции почек.

Максимально переносимая суточная доза и продолжительность лечения

Нормальная чувствительность была отмечена у пациентов с опоясывающим лишаем, принимавших 750 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Аналогичная чувствительность была отмечена у пациентов с генитальным герпесом, применявших до 750 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней и до 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Нормальная переносимость наблюдалась в ходе исследований, при которых пациенты с генитальным герпесом принимали дозу 250 мг 3 раза в сутки.

Аналогичная реакция была отмечена у пациентов с опоясывающим лишаем с нарушенной иммунной системой, принимавших до 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней и у пациентов с простым герпесом с нарушением иммунной функции, принимавших до 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и 500 мг 2 раза в день в течение 8 недель.

Дети.

Эффективность и безопасность применения фамцикловира детям и подросткам (до 18 лет) не изучали. Поэтому пациентам этой возрастной категории препарат не следует применять.

### **Передозировка**

Данные о передозировке фамцикловира ограничены. Сообщения о случайных острых передозировках (10,5 г) ограничены. Длительное применение (10 г в сутки в течение 2 лет) фамцикловира не вызывало осложнений. При передозировке необходимо применять поддерживающую терапию. Описаны единичные случаи ОПН у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе, для которых доза препарата Виракса не была соответственно снижена. Концентрация препарата снижается примерно на 75% в течение 4-часового гемодиализа.

### **Побочные эффекты**

Сообщалось о случаях головной боли, тошноты, диареи и сонливости во время клинических исследований. Они в целом были слабо или умеренно выражены и у пациентов, применявших плацебо.

Ниже приведены и классифицированы по частоте побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и постмаркетинговый период: очень распространены ( $\geq 1/10$ ); распространены ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нераспространенные ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко распространены ( $< 1/10000$ ), включая единичные случаи.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: редко – тромбоцитопения.

Со стороны психики: нераспространенные – спутанность сознания (преимущественно у пациентов пожилого возраста); редко – галлюцинации.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): очень распространены – головная боль; распространенные – головокружение; нераспространенные – сонливость (преимущественно у пациентов пожилого возраста); редко – судороги\*.

Со стороны сердца: редко – усиленное сердцебиение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: распространенные – тошнота, рвота, боль в животе, диарея; единичные случаи – панкреатит\*.

Гепатобилиарные нарушения: распространены – изменены показатели функционального состояния печени; редко – холестатическая желтуха.

Со стороны иммунной системы: редко – анафилактический шок\*, анафилактические реакции\*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: распространены – сыпь, зуд; нераспространенные – ангионевротический отек, отек лица, век, периорбитальный отек, отек гортани, крапивница; редко – тяжелые кожные реакции\* (например, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), некротизирующий васкулит\*).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: ОПН наблюдается редко у пациентов с заболеваниями почек, которым доза не была правильно подобрана.

Фамцикловир хорошо переносится пациентами с нарушенной иммунной системой.

В общем, нежелательные реакции, о которых сообщали во время проведения клинических исследований у пациентов с ослабленным иммунитетом, были подобны таким, о которых сообщали у пациентов с ненарушенной иммунной системой. Чаще сообщали о таких явлениях, как тошнота, рвота и изменение показателей функционального состояния печени, особенно при приеме более высоких доз.

\* Побочные реакции, определенные на основании спонтанных пострегистрационных сообщений и публикаций по применению лекарственного средства, не зарегистрированных в ходе клинических исследований. Сообщения о таких побочных реакциях поступали на добровольной основе от популяции неопределенной численности.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Для дозировки 125 мг: по 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной пачке.

Для дозировки 250 мг: по 7 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной пачке.

Для дозировки 500 мг: по 7 таблеток в блистере; по 2 или 3 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

Фармапас С.А.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

28 Октовриу 1, Агиа Варвара, 123 51, Греция