МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Минакер®

Регистрационный номер:

Международное непатентованное название (МНН): фамцикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Таблетка 125 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на одной стороне гравировка «APO», на другой -«FAM» над «125».

Таблетка 250 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на одной стороне гравировка «APO», на другой - «FAM» над «250».

Таблетка 500 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на одной стороне гравировка «APO», на другой - «FAM 500».

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество Фамцикловир: 125 мг, 250 мг или 500 мг соответственно.

Вспомогательные вещества (ядро таблетки): полоксамер 407 (микро) - 9,0 мг, 18,0 мг или 36,0 мг, стеариновая кислота - 1,0 мг, 2,0 мг или 4,0 мг соответственно.

Пленочная оболочка: гипромеллоза (2910) - 1,2 мг, 2,4 мг или 4,8 мг, макрогол (8000) - 0,3 мг, 0,6 мг или 1,2 мг, титана диоксид Е 171 – 0,9 мг, 1,8 мг или 3,6 мг соответственно.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ [J05AB09].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

После приема внутрь фамцикловир быстро превращается в пенцикловир, обладающий активностью в отношении вирусов герпеса человека, включая вирус *Varicella zoster* и *Herpes*

simplex 1 и II, а также вирусов Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Пенцикловир попадает в инфицированные вирусом клетки, где под дейст-вием вирусной тимидинкиназы быстро превращается в монофосфат, который, в свою очередь, при участии клеточных ферментов переходит в трифосфат. Пенцикловира трифосфат находится в инфицированных вирусами клетках более 12 часов, подавляя в них синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. Период полувыведения пенцикловира трифосфата в клетках, пораженных вирусами *Varicella zoster, Herpes simplex I и II,* составляет 9, 10 и 20 часов, соответственно. Концентрация пенцикловира трифосфата в неинфицированных клетках не превышает минимальную определяемую, поэтому в терапевтических концентрациях пенцикловир не оказывает влияния на неинфицированные клетки.

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

Частота возникновения резистентности к фамцикловиру (пенцикловиру) не превышает 0,19-0,3 % у пациентов с нарушенным иммунным статусом. Назначение фамцикловира существенно снижает выраженность и длительность постгерпетической невралгии у пациентов с опоясывающим герпесом.

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

Фармакокинетика

После приема внутрь фамцикловир быстро, интенсивно и равномерно всасывается и превращается в пенцикловир, обладающий противовирусной активностью. Биодоступность пенцикловира после приема фамцикловира внутрь составляет в среднем 77 % (69,5 – 84,5 %). При приеме фамцикловира одновременно с приемом пищи всасывание препарата замедляется, а C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) пенцикловира может уменьшиться на 50 %, однако общая биодоступность практически не меняется.

В исследовании с участием здоровых добровольцев мужского пола фармакокинетические параметры пенцикловира после однократного перорального приема фамцикловира характеризовались линейностью в диапазоне доз фамцикловира от 125 до 750 мг. C_{max} пенцикловира (диапазон), вычисленная на основе нормализованных к дозе значений, зарегистрированных после однократного приема фамцикловира у всех здоровых добровольцев в ходе клинических исследований, после однократного приема фамцикловира в дозе 500 мг в

среднем составляла 3,3 мкг/мл (диапазон 1,3 – 6,3 мкг/мл) и достигалась в среднем через 0,89 часа после приема препарата (диапазон 0,5 – 5,0 часа). Терминальный период полувыведения пенцикловира в среднем составлял 2,3 часа (диапазон 0,99 – 5,26 часа).

Фармакокинетические параметры пенцикловира после однократного переорального приема фамцикловира у пациентов с неосложненным опоясывающим лишаем были практически идентичны фармакокинетическим параметрам, зарегистрированным у здоровых добровольцев того же возраста. Многократный пероральный прием фамцикловира через каждые 8 часов на протяжении 7 дней не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры пенцикловира у пациентов с опоясывающим лишаем, которые были идентичны параметрам, зарегистрированным после однократного приема фамцикловира.

Степень связывания пенцикловира и его предшественника 6-дезоксипенцикловира с белками плазмы низкая (<20 %). Пенцикловир свободно распределяется между плазмой и клетками крови.

Метаболизм

После приема внутрь фамцикловир в плазме и моче не определяется или его количество минимально, поскольку фамцикловир быстро превращается в пенцикловир путем деацетилирования и окисления. *In vitro* исследовании с использованием микросом печени человека показано, что цитохром Р450 не играет существенной роли в метаболизме фамцикловира. Превращение 6-дезоксипенцикловира катализируется альдегидоксидазой.

Экскреция

Фамцикловир не определяется в плазме и моче или его количество минимально поскольку фамцикловир подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень и превращается в пенцикловир. Основными метаболитами, определяющимися в плазме и моче, являются пенцикловир (67 ± 4 % радиоактивности в плазме через 1,5 часа после перорального приема 500 мг [^{14}C]фамцикловира и 82 ± 2,2 % радиоактивности в суточной моче) и, в меньшей степени, его предшественник 6-дезоксипенцикловир, который не обладает противовирусной активностью (11 ± 4 % в плазме и 7 ± 0,5 % в моче в соответствующих временных точках). Другими метаболитами, не обладающими противовирусной активностью и определяющимися в моче в небольших количествах, являются моноацетилированный пенцикловир и 6-дезокси-моноацетилированный пенцикловир (<0,5 % дозы каждый).

Величина почечного клиренса пенцикловира превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о роли активной канальцевой секреции и гломерулярной фильтрации в элиминации препарата через почки. Небольшое, клинически незначимое уменьшение среднего

почечного клиренса пенцикловира отмечается у женщин по сравнению с мужчинами, а также у пожилых лиц по сравнению с лицами более молодого возраста. Полагают, что и в том, и в другом случае различия связаны с обусловленным полом или возрастом снижением функции почек. Кроме того, среднее значение периода полувыведения у женщин (2,0 часа) и пожилых лиц (2,7 часа) не требует коррекции дозы в соответствии с возрастом или полом у пациентов с нормальной функцией почек или легкой почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Инфекции, вызванные Varicella-zoster (опоясывающий герпес), включая офтальмогерпес.
Инфекция, вызванные Herpes simplex (тип I и II): первичная инфекция, обострение хронической инфекции, супрессия рецидивирующей инфекции (для профилактики обострении).
Инфекции, вызванные вирусами *Varicella-zoster* и *Herpes simplex* (тип I и II) у ВИЧ-инфицированных пациентов

Противопоказания

Повышенная чувствительность к фамцикловиру или к любому из ингредиентов лекарственной формы или компонентов упаковки; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказан при беременности. Фамцикловир проникает в грудное молоко, поэтому рекомендуется либо отказаться от грудного вскармливания, либо прервать прием фамцикловира.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая водой.

- Инфекции, вызванные *Varicella zoster* у пациентов с нормальным иммунным статусом.

Рекомендуемая доза составляет 250 мг 3 раза в сутки или 500 мг дважды в сутки или 750 мг один раз в сутки в течение 7 дней (острая фаза заболевания).

- При офтальмогерпесе рекомендуемая доза составляет 500 мг три раза в сутки в течение 7 дней.

- Инфекции, вызванные *Varicella zoster* у пациентов *со сниженным иммунным статусом.*

Рекомендуемая доза составляет 500 мг три раза в сутки в течение 10 дней.

- *Герпетическая инфекция, вызванная Herpes simplex типы I и II у пациентов с нормальным иммунным статусом.*

Рекомендуемая доза при первичной инфекции составляет 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. Лечение следует начинать уже в продромальном периоде или сразу после появления первых симптомов заболевания; при рецидивах хронической инфекции взрослым назначают по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

- *Герпетическая инфекция, вызванная Herpes simplex типы I и II у пациентов со сниженным иммунным статусом.*

Рекомендуемая доза составляет 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней. Лечение следует начинать как можно раньше, сразу после появления первых симптомов заболевания.

- В качестве *супрессивной терапии рецидивирующей герпетической инфекции* назначают 250 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется периодическое прекращение приема препарата раз в 12 месяцев для оценки возможных изменений течения заболевания.

- У ВИЧ-инфицированных пациентов эффективная доза составляет 500 мг дважды в сутки.

- *Больные пожилого возраста.*

- При условии сохранной функции почек, коррекции режима дозирования фамцикловира не требуется.

- *Больные с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек отмечается уменьшение клиренса пенцикловира. Рекомендуется адекватная коррекция режима дозирования в зависимости от клиренса креатинина:

Инфекция, вызванная опоясывающим герпесом (вне зависимости от иммунного статуса пациента):

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
>40	250 мг/500 мг 3 раза в сутки или 500 мг 2 раза в сутки

30-39	250 мг 2-3 раза в сутки
10-29	125 мг 2-3 раза в сутки

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса у пациентов с нормальным иммунным статусом

Первый эпизод:

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
>30	250 мг 3 раза в сутки
10-29	125 мг 3 раза в сутки

Рецидивирующая инфекция:

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
>10	125 мг 3 раза в сутки

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса у пациентов со сниженным иммунным статусом.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
>40	500 мг 2 раза в сутки
30-39	250 мг 2 раза в сутки
10-29	125 мг 2 раза в сутки

Супрессивная терапия рецидивирующей герпетической инфекции

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
>30	250 мг 2 раза в сутки
10-29	125 мг 2 раза в сутки

Больные с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе

Поскольку после 4 часов гемодиализа концентрация пенцикловира в плазме снижается приблизительно на 75 %, дозу фамцикловира следует принимать сразу после процедуры гемодиализа. Рекомендуемая доза составляет 250 мг (для больных с *Herpes zoster*) и 125 мг (для больных с генитальным герпесом).

Больные с нарушением функции печени

У больных с заболеваниями печени в стадии компенсации коррекции дозы не требуется. Данные о применении фамцикловира при тяжелых декомпенсированных хронических заболеваниях печени отсутствуют, поэтому точных рекомендаций по дозированию фамцикловира у этой категории больных не существует.

Побочное действие

Фамцикловир хорошо переносится пациентами, в том числе пациентами со сниженным иммунным статусом.

Для оценки частоты развития нежелательных реакций использованы следующие критерии: очень часто (> 1/10); часто (от > 1/100, < 1/10); иногда (> 1/1000, <1/100); редко (> 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: редко - головная боль, спутанность сознания (преимущественно у пожилых пациентов); очень редко - головокружение, сонливость (преимущественно у пожи-пожилых пациентов), галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы: редко - тошнота; очень редко - рвота, желтуха.

Со стороны кожи: очень редко - сыпь, зуд, тяжелые кожные реакции.

Аллергические реакции: очень редко – крапивница, тяжелые кожные реакции (в т.ч. многоформная эритема).

Передозировка

Описанные случаи передозировки (10,5 г) препарата фамцикловира не сопровождались клиническими проявлениями.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. При несоблюдении рекомендаций по уменьшению дозы фамцикловира с учетом функции почек у больных с заболеваниями почек отмечены случаи острой почечной недостаточности.

Пенцикловир выводится при гемодиализе. Концентрации пенцикловира в плазме снижаются на 75 % после проведения гемодиализа в течение 4 ч.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий фамцикловира с другими препаратами не отмечалось. Не выявлено воздействия фамцикловира на систему цитохрома Р450. Лекарственные препараты, блокирующие канальцевую секрецию, могут повышать концентрация пенцикловира в плазме.

После предшествовавшего многократного приема *циметидина, аллопуринола или тео-*

филлина клинически значимых изменений фармакокинетических параметров пенцикловира после однократного приема фамцикловира в дозе 500 мг не выявлено.

Кроме того, не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетических параметров пенцикловира при многократном (три раза в день) приеме фамцикловира (500 мг) и *дигоксина*. После однократного приема 0,375 мг дигоксина и 500 мг фамцикловира у 12 здоровых добровольцев мужского пола было отмечено увеличение C_{max} (максимальной концентрации в плазме) дигоксина на 19 ± 18 % по сравнению с изолированным приемом дигоксина. Изменений AUC_{0-t} (площадь под кривой зависимости «концентрация - время» от нулевого времени до момента времени «t») дигоксина, где t составляло от 10 до 72 часов, не обнаружено. В исследовании с участием 22 здоровых добровольцев фармакокинетические параметры пенцикловира и дигоксина не изменялись при одновременном многократ-ном приеме фамцикловира (500 мг 3 раза в день) и дигоксина на протяжении 14 дней.

Пробенецид и другие препараты, влияющие на функции почек, могут привести к изменению плазматических концентраций пенцикловира. Превращение 6-дезоксипенцикловира в пенцикловир катализируется альдегидоксидазой. Клинически значимых лекарственных взаимодействий, обусловленных этим ферментом, в литературе не описано. Возможны взаимодействия с другими препаратами, метаболизируемыми альдегидоксидазой.

Особые указания

Лечение следует начинать сразу после установления диагноза.

Генитальный герпес – заболевание, передающееся половым путем. Во время рецидивов риск заражения увеличивается. При наличии клинических проявлений заболевания даже в случае начала противовирусного лечения пациенты должны избегать половых контактов.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Применение у пожилых пациентов

Из 816 пациентов с опоясывающим лишаем, получавших фамцикловир в ходе клинических исследований, 248 (30,4 %) пациентов были старше 65 лет и 103 (13 %) пациента были старше 75 лет. В целом, различий между группами более молодых и пожилых пациентов в отношении безопасности не выявлено.

Влияния на способность управления транспортными средствами и механизмами

В очень редких случаях фамцикловир может вызывать головокружение, сонливость и спутанность сознания. Пациенты, у которых на фоне приема фамцикловира появляются такие симптомы, должны соблюдать особую осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, 250 мг, 500 мг.

По 20 или 30 таблеток во флаконы из полиэтилена высокого давления (ПВД), укупоренные крышкой из ПВД. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 контурных ячейковую упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров: По 100 таблеток во флакон из полиэтилена высокого давления (ПВД), запечатанный фольгой алюминиевой или бумагой с ламинированным покрытием и укупоренный навинчивающейся крышкой из ПВД. По 90 флаконов запаивают в полиэтиленовую пленку (блок), блоки вместе с инструкциями по применению помещают в картонные коробки. Количество инструкций должно соответствовать количеству флаконов.

Условия хранения

В сухом месте, при температуре не выше 25 °С

Срок годности

3 года.

Препарат не следует использовать после срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

«Апотекс Инк.», Канада. 150 Сигнет Драйв, Торонто, Онтарио, Канада, M10L 1T9,

тел./факс: (416) 749-9300/(416) 401-3849.

В случае возникновения претензий обращаться в фирму «Апотекс Инк.» или к российскому предприятию, осуществляющему фасовку и упаковку лекарственного препарата: ЗАО «Вектор-Медика», 630559, Россия, Новосибирская обл., п. Кольцово, тел. (383) 363-32-96.

Доверенный представитель фирмы «Апотекс Инк.» Н. В. Пронина

CANADA PHARMACEUTICAL COMPANY APOTEX TORONTO, ONTARIO