

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІПСТЕР®

(LIPSTER)

Склад:

діюча речовина: ацикловір;

1 таблетка містить ацикловіру у перерахунку на 100 % безводну речовину 200 мг або 400 мг, або 800 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 200 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору;

таблетки 400 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору;

таблетки 800 мг: таблетки довгастої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ J05A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з інгібіторною активністю *in vivo* та *in vitro* відносно вірусу герпесу людини, що включає вірус простого герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна – Барр та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір виявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, в порядку зменшення активності, проти вірусу простого герпесу II типу, вірусу вітряної

віспи та оперізувального герпесу, вірусу Епштейна - Барр та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа в нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія відносно клітин організму-господаря є мінімальною. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна - Барр, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру - аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можливе зменшення чутливості окремих штамів вірусу, які не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження вірусної тимідинкінази та ДНК. *In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування менш чутливих штамів. Взаємозалежність між чутливістю окремих вірусів простого герпесу *in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з'ясована.

Фармакокінетика.

Ацикловір лише частково всмоктується у травному тракті. Близько 20 % від прийнятої дози всмоктується незабаром після прийому дози. При прийнятті дози 600 мг або більше ацикловір всмоктується відносно мало. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) у плазмі через 4 години після прийому дози 200 мг становить 3 мкмоль/л, а нижня концентрація C_{ssmin} - 1,6 мкмоль/л. Після застосування дози 800 мг відповідні концентрації становили 6,9 мкмоль/л та 3,5 мкмоль/л. Більша частина препарату виводиться у незміненому стані нирками.

При застосуванні ацикловіру групі новонароджених з розрахунку 15 мг/кг кожні 8 годин спостерігалися такі значення: C_{max} - 83,5 мкмоль (18,8 мкг/мл), C_{min} - 14,1 мкмоль (3,2 мкг/мл).

Нирковий кліренс ацикловіру значно вищий за кліренс креатиніну, що свідчить про те, що виведення препарату відбувається не тільки шляхом клубочкової фільтрації, але і шляхом тубулярної секреції. Період напіввиведення ацикловіру з плазми становить близько 3 годин за умов нормальної функції нирок. Єдиним важливим метаболітом ацикловіру, який може бути визначений у сечі, є 9-карбоксиметоксиметилгуанін, який становить від 10 до 15 % застосованої дози.

При хронічній нирковій недостатності кінцевий період напіввиведення препарату збільшується до 19,5 год. Середня концентрація ацикловіру під час діалізу зменшується приблизно на 60 %.

У літніх людей кліренс знижується з віком із зменшенням кліренсу креатиніну, проте кінцевий період напіввиведення майже не змінюється. При одночасному застосуванні ацикловіру та зидовудину у пацієнтів з ВІЛ жодних змін у фармакокінетиці обох препаратів не було визначено.

Під час дослідження мутагенності ефект був виявлений у 2 з 11 тестів клітин ссавців при застосуванні концентрацій, які були в 25 разів (після внутрішньовенного введення) і 150 разів (після перорального введення) вище, ніж рівень лікарського препарату у плазмі людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Інфекції шкіри та слизових оболонок, викликані вірусом *Herpes simplex*, включаючи первинні інфекції генітального герпесу та рецидиви (за винятком неонатальних інфекцій простого герпесу та важких інфекцій, викликаних *Herpes simplex*, у дітей з порушенням імунної відповіді).
- Для профілактики повторних інфекцій *Herpes simplex* у пацієнтів з нормальним імунітетом.
- Для профілактики інфекції *Herpes simplex* у пацієнтів з ослабленим імунітетом.
- Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ацикловіру, валацикловіру або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацикловір виділяється головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі.

Пробенецид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та збільшують AUC ацикловіру.

При одночасному застосуванні ацикловіру з мофетилу мікофенолатом, імуносупресантом, який застосовується пацієнтам після трансплантації, було виявлено зростання AUC ацикловіру та неактивного метаболіту мофетилу мікофенолату. Але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру змінювати дозу немає необхідності.

В експериментальному дослідженні одночасного застосування ацикловіру та теофіліну 5 людям було виявлено збільшення AUC сумарної дози теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендовано контролювати вміст теофіліну у плазмі при одночасному лікуванні ацикловіром.

Особливості застосування.

Гідратація: потрібно слідкувати, щоб пацієнти, які отримують великі дози ацикловіру перорально або парентерально, одержували достатню кількість рідини.

Застосування інших нефротоксичних препаратів підвищує ризик ниркової недостатності.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю та пацієнтам літнього віку: ацикловір виводиться нирками, і тому для пацієнтів з нирковою недостатністю доза повинна бути зменшена. Необхідно враховувати, що у літніх людей імовірність порушення функції нирок висока, тому для цієї категорії також може потребуватися зниження дози. Літні пацієнти та пацієнти з нирковою недостатністю мають підвищений ризик розвитку неврологічних побічних реакцій, тому потрібен ретельний контроль щодо появи цих побічних реакцій. У зареєстрованих випадках ці реакції, як правило, були оборотними за умови припинення лікування.

У пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю тривале лікування ацикловіром або періодичні повторювані цикли лікування ацикловіром можуть призвести до появи штамів вірусів зі зниженою чутливістю до ацикловіру. В такому разі продовження лікування ацикловіром може бути неефективним.

Наявні дані клінічних досліджень не є достатніми для того, щоб зробити висновок, що лікування ацикловіром знижує частоту ускладнень, пов'язаних з вітряною віспою, у імунокомпетентних пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ацикловір слід застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь препарату для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

У післяреєстраційному реєстрі нагляду за вагітними задокументовано результати застосування вагітним різних фармацевтичних форм ацикловіру. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір у період вагітності. У стандартних тестах системний ацикловір не викликав жодних ембріотоксичних чи тератогенних ефектів на кроликів, щурів або мишей. У нестандартизованному тесті у щурів були виявлені аномалії плода, але тільки після введення великих підшкірних доз, токсичних і для матері. Клінічна значимість цих результатів невідома.

Годування

Після перорального прийому дози 200 мг 5 разів на добу ацикловір виявляється у грудному молоці в концентраціях, які становлять 0,6–4,1 рівня ацикловіру у плазмі крові. Доза, яку потенційно отримує дитина на грудному вигодовуванні, складає до 0,3 мг/кг на добу. Тому ацикловір слід з обережністю призначати матерям, що годують, враховуючи співвідношення ризику/користі.

Фертильність

Ефект від перорального або парентерального застосування ацикловіру на жіночу фертильність невідомий. У дослідженні перорального застосування ацикловіру в дозі 1 грам на добу протягом 6 місяців чоловікам не було виявлено клінічно значимого впливу ацикловіру на кількість, рухливість та морфологію сперматозоїдів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Розглядаючи питання про можливість керування автомобілем і іншими механізмами, слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій лікарського засобу. Клінічних досліджень впливу ацикловіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось. Крім того, фармакологія ацикловіру не дає підстав очікувати будь-якого негативного впливу.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід приймати цілою, запиваючи водою.

Мета застосування	Дозування
Дорослі	
Лікування інфекції <i>Herpes simplex</i>	1 таблетка в дозі 200 мг 5 разів на добу протягом 5 діб
Профілактика інфекції <i>Herpes simplex</i>	1 таблетка в дозі 400 мг 2 рази на добу
Лікування інфекції <i>Varicella zoster</i>	1 таблетка в дозі 800 мг 5 разів на добу протягом 7 діб
Діти віком від 2 років	
Лікування інфекції <i>Herpes simplex</i>	1 таблетка в дозі 200 мг 5 разів на добу протягом 5 діб

Лікування інфекції *Herpes simplex*

Дорослі: 1 таблетка 200 мг 5 разів на добу кожні 4 години, крім нічного періоду. Лікування слід продовжувати 5 діб, при тяжкій первинній інфекції воно може бути подовжено. Першу дозу слід приймати якнайшвидше у разі розвитку інфекції або рецидиву - при перших ознаках інфекції або відразу після появи пухирців.

Педіатричні пацієнти: при лікуванні інфекції *Herpes simplex* у дітей віком від 2 років можна застосовувати дорослу дозу.

Пацієнти літнього віку: при лікуванні пацієнтів літнього віку слід враховувати ймовірну наявність ниркової недостатності і відповідно оцінити необхідність корекції дози. Пацієнтам, які отримують велику пероральну дозу ацикловіру, слід забезпечити адекватну гідратацію.

Ниркова недостатність: з обережністю застосовувати ацикловір пацієнтам з нирковою недостатністю. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію. При лікуванні інфекції *Herpes simplex* у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) рекомендується скоротити прийом до 200 мг 2 рази на добу кожні 12 годин.

Профілактика інфекції *Herpes simplex* у пацієнтів з нормальною імунною реакцією

Профілактику слід проводити пацієнтам з лабораторно підтвердженими частими рецидивами *Herpes simplex*.

Дорослі: 1 таблетка 200 мг 4 рази на добу кожні 6 годин. Можлива схема застосування таблеток 400 мг 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Також лікування може бути ефективним при зменшенні добової дози до 600 мг: 200 мг 3 рази на добу через кожні 8 годин або навіть 200 мг 2 рази на добу через кожні 12 годин. У деяких пацієнтів купірування інфекції можливе

при прийомі 800 мг на добу.

Пацієнти літнього віку: при лікуванні пацієнтів літнього віку слід враховувати ймовірну наявність ниркової недостатності і відповідно оцінити необхідність корекції дози. Пацієнтам, які отримують велику пероральну дозу ацикловіру, слід забезпечити адекватну гідратацію.

Ниркова недостатність: з обережністю застосовувати ацикловір пацієнтам з нирковою недостатністю. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію.

Профілактика інфекції *Herpes simplex* у пацієнтів із ослабленою імунною реакцією

Дорослі: 1 таблетка 200 мг 4 рази на добу кожні 6 годин. Для пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю (наприклад після пересадки кісткового мозку) або для пацієнтів зі зниженим всмоктуванням препарату з кишечника можливе застосування дози 400 мг 4 рази на добу або як альтернатива - застосування відповідної дози ацикловіру у лікарській формі для внутрішньовенного введення. Тривалість профілактичного застосування ацикловіру визначається залежно від тривалості періоду ризику.

Педіатричні пацієнти: для профілактики інфекцій, спричинених вірусом *Herpes simplex*, у дітей з імунodefіцитом віком від 2 років можна застосовувати дорослу дозу.

Відповідних даних щодо застосування ацикловіру для профілактики (запобігання рецидивам) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, або для лікування інфекцій, спричинених вірусом оперізувального герпесу, у дітей з нормальним імунітетом немає.

Пацієнти літнього віку: при лікуванні пацієнтів літнього віку слід враховувати ймовірну наявність ниркової недостатності і відповідно оцінити необхідність корекції дози. Пацієнтам, які отримують велику пероральну дозу ацикловіру, слід забезпечити адекватну гідратацію.

Ниркова недостатність: з обережністю застосовувати ацикловір пацієнтам з нирковою недостатністю. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію. При лікуванні та профілактиці інфекції *Herpes simplex* у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) рекомендується зменшити дозу до 200 мг 2 рази на добу кожні 12 годин. У таких пацієнтів період напіввиведення ацикловіру становить близько 20 годин, тому за умови більш тривалих інтервалів між прийомом доз рекомендована одноразова доза не призводить до більш високого рівня у плазмі.

Лікування оперізувального герпесу та вітряної віспи

Дорослі: 1 таблетка 800 мг 5 разів на добу кожні 4 години, крім нічного періоду. Тривалість лікування - 7 днів.

Для пацієнтів із значною імуносупресією (наприклад після пересадки кісткового мозку) або з мальабсорбцією доцільно розглянути можливість внутрішньовенного введення ацикловіру.

Лікування слід починати якнайшвидше після початку захворювання - кращі результати досягаються, якщо лікування розпочато якомога раніше після появи шкірних симптомів.

Педіатричні пацієнти

Для дітей віком від 6 років: 1 таблетка 800 мг 4 рази на добу; для дітей 2-6 років: 1 таблетка 400 мг 4 рази на добу. Час лікування становить 5 діб. Більш точно разову дозу препарату можна розрахувати за масою тіла дитини як 20 мг/кг маси тіла (не перевищувати 800 мг)

ацикловіру 4 рази на добу.

Пацієнти літнього віку: при лікуванні пацієнтів літнього віку слід враховувати ймовірну наявність ниркової недостатності і відповідно оцінити необхідність корекції дози. Пацієнтам, які отримують велику пероральну дозу ацикловіру, слід забезпечити адекватну гідратацію.

Ниркова недостатність: з обережністю застосовувати ацикловір пацієнтам з нирковою недостатністю. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію. Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 10–25 мл/хв) рекомендується прийом 800 мг 3 рази на добу кожні 8 годин. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) рекомендується прийом від 800 мг 2 рази на добу кожні 12 годин.

Ацикловір не підходить для профілактики вітряної віспи для здорових людей.

-

Діти.

Таблетки ацикловіру застосовувати дітям віком від 2 років, як зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Відомо про випадки ненавмисного внутрішнього прийому пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом декількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

При передозуванні внутрішньовенного ацикловіру підвищується рівень креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові і, таким чином, з'являється ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судороги та кома.

Лікування.

Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки ацикловір добре елімінується з крові за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою таким чином: дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$; рідко $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; дуже рідко $< 1/10\ 000$.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже рідко: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілаксія.

Психічні порушення та розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

Дуже рідко: збудження, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені неврологічні реакції, як правило, є оборотними та зазвичай виникають у хворих з нирковою недостатністю або іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Рідко: задишка.

З боку травної системи

Часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів.

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: свербіж, висип (також світлочутливість)

Нечасто: кропив'янка, прискорене дифузне випадіння волосся.

Прискорене дифузне випадіння волосся пов'язане з багатьма захворюваннями і ліками, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Рідко: збільшення рівнів сечовини та креатиніну у крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути асоційованим з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади та розлади у місці введення

Часто: стомлюваність, лихоманка.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.