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. Противірусні 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 пацієнтів 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 кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) у плазмі крові через 4 години після прийому дози 200 мг становить 3,1 мкмоль/л (0,7 мкг/мл), а нижня концентрація C_{ssmin} - 1,8 мкмоль/л (0,4 мкг/мл). Відповідні C_{ssmax} рівні після доз 400 мг і 800 мг з 4-годинним інтервалом становлять 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) та 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) та еквівалентні C_{ssmin} рівні були 2,7 мкмоль (0,6 мкг/мл) та 4 мкмоль (0,9 мкг/мл).

У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 години. Більша частина препарату виводиться у незміненому стані нирками.

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.

Єдиним важливим метаболітом ацикловіру, який може бути визначений у сечі, є 9-карбоксиметоксиметилгуанін, який становить від 10 до 15 % застосованої дози.

Якщо ацикловір застосовувати через годину після прийому 1 г пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація / час збільшуються на 18 % і 40 % відповідно.

При хронічній нирковій недостатності кінцевий період напіввиведення препарату збільшується до 19,5 години. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 години. Середня концентрація ацикловіру під час діалізу зменшується приблизно на 60 %.

Концентрація препарату у цереброспінальній рідині становить приблизно 50 % від

відповідної концентрації у плазмі крові. Рівень зв’язування з білками плазми крові відносно низький (від 9 до 33 %) і при взаємодії з іншими ліками він не змінюється.

При одночасному застосуванні ацикловіру та зидовудину у пацієнтів з ВІЛ жодних змін у фармакокінетиці обох препаратів не було визначено.

Клінічні характеристики

Показання

- Лікування вірусних інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес.

- Супресія (профілактика рецидивів) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у пацієнтів з нормальним імунітетом.

- Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у пацієнтів з імунодефіцитом.

- 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

Клінічно важливої взаємодії ацикловіру з іншими лікарськими засобами не було виявлено.

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

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

При одночасному застосуванні ацикловіру з мофетилу мікофенолатом, імуносупресантом, який застосовують 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 п’ятьом людям було виявлено збільшення AUC сумарної дози теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендовано контролювати вміст теофіліну у плазмі крові при одночасному лікуванні ацикловіром.

Особливості застосування

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому пацієнтам з нирковою недостатністю дозу слід зменшувати (див. «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може бути потрібним зменшення дози. Обидві ці групи (пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних дій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних реакцій. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»). Тривалі або повторні курси лікування ацикловіром осіб з дуже ослабленим імунітетом можуть призвести до виділення вірусних штамів зі зниженою чутливістю, які можуть не відповідати на тривале лікування ацикловіром.

Слід звертати особливу увагу на підтримку адекватного рівня гідратації пацієнтів, які отримують високі дози ацикловіру.

Ризик ураження нирок збільшується при сумісному застосуванні з іншими нефротоксичними препаратами.

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) / дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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, порівняно із загальною популяцією.

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 годуванні, становить до 0,3

мг/кг маси тіла на добу. Тому ацикловір слід з обережністю призначати матерям, які годують, враховуючи співвідношення ризику / користі.

Фертильність

Інформація щодо впливу ацикловіру на жіночу фертильність відсутня. У дослідженні 20 пацієнтів чоловічої статі з нормальною кількістю сперматозоїдів перорального застосування ацикловіру в дозі 1 грам на добу протягом 6 місяців не було виявлено клінічно значущого 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 та іншими механізмами, слід брати до уваги клінічний статус пацієнта і 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. При застосуванні високих доз ацикловіру слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, необхідно приймати таблетки Ліпстер® у дозі 200 мг 5 разів на добу із приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду.

Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути продовжено.

Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) чи для пацієнтів зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно розпочинати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У

випадку рецидивуючого герпесу найкраще починати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

Профілактика рецидивів (супресивна терапія) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

У пацієнтів з нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Ліпстер® у дозі 200 мг приймати 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом.

Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати 400 мг лікарського засобу Ліпстер® 2 рази на добу з приблизно 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблеток Ліпстер® до 200 мг, які приймають 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

У деяких пацієнтів радикальне поліпшення спостерігається після прийому загальної добової дози лікарського засобу Ліпстер® 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію лікарським засобом Ліпстер® потрібно періодично переривати з інтервалом 6–12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, пацієнтам з імунодефіцитом Ліпстер® у дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом. Для пацієнтів зі значним імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для пацієнтів зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактики залежить від тривалості періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом вітряної віспи та оперізувального герпесу, потрібно приймати Ліпстер® у дозі 800 мг 5 разів на добу з приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 діб.

Пацієнтам з тяжким імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або пацієнтам зі зниженою абсорбцією у кишечнику краще застосовувати внутрішньовенне введення.

Лікування потрібно розпочинати якомога раніше після початку захворювання, результат буде кращий, якщо лікування почати одразу ж після появи висипань.

Діти

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у дітей з імунодефіцитом віком від 2 років можна застосовувати дози як для дорослих. Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначати Ліпстер® 800 мг 4 рази на добу, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

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.

Спеціальних даних щодо застосування лікарського засобу Ліпстер® 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

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку, і дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. *Ниркова недостатність*). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму у пацієнтів літнього віку, які отримують високі дози лікарського засобу Ліпстер®.

Ниркова недостатність

Ліпстер® слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

При профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) рекомендується встановити дозу 200 мг 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 годин.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес), для пацієнтів зі значно зниженим імунітетом рекомендується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) встановити дозу 800 мг 2 рази на добу з приблизно 12-годинним інтервалом, а для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну у межах 10–25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно

8 годин.

Діти

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

Передозування

Симптоми

Ацикловір лише частково абсорбується зі шлунково-кишкового 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, судоми та кома.

Лікування

Пацієнта 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 ≥ 1/10; часто ≥ 1/100, < 1/10; нечасто ≥ 1/1000, < 1/100; рідко ≥ 1/10000, < 1/1000; дуже рідко < 1/10000.

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 пацієнтів 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 випадання волосся.

Прискорене дифузне випадання 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

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 адреса місця провадження його діяльності

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