

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДОВІР

(MEDOVIR)

Склад:

діюча речовина: ацикловір;

1 таблетка містить ацикловір еквівалентно ацикловіру безводному 400 мг або 800 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; для таблеток по 400 мг – еритрозин (Е 127), для таблеток по 800 мг – барвник індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 400 мг – рожеві круглі плоскі таблетки з рискою з одного боку діаметром приблизно 12,7 мм (допускаються білі вкраплення);

таблетки по 800 мг – світло-блакитні капсулоподібні таблетки з надписом «МС», з рискою з одного боку, розмірами приблизно 17,5 x 8 мм (допускаються білі вкраплення).

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 щодо вірусу герпесу людини, який включає вірус простого герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір проявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, зі зменшенням активності, проти вірусу простого герпесу II типу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія щодо клітин організму-господаря мінімальна. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна-Барра, 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 абсорбується у кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{max}^{ss}) у плазмі крові після прийому дози 200 мг із 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), відповідно рівень у плазмі крові (C_{min}^{ss}) буде 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл).

Відповідні C_{max}^{ss} рівні після доз 400 мг і 800 мг із 4-годинним інтервалом становлять 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) та 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) та еквівалентні C_{min}^{ss} 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. Більшість препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру суттєво вищий за кліренс креатиніну, що вказує на те, що виведення препарату нирками здійснюється шляхом не лише гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції. 9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру, який може бути визначений у сечі, і становить приблизно 10-15 % застосованої дози. Якщо ацикловір застосовувати через 1 годину після прийому 1 г пробенециду, кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) та площа під кривою «концентрація/ час» (AUC) збільшуються на 18 % і 40 % відповідно.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий рівень напіввиведення становить 19,5 години. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 години. Рівень ацикловіру у плазмі крові під час діалізу знижується приблизно на 60 %.

Концентрація препарату у цереброспінальній рідині становить приблизно 50 % від відповідної концентрації у плазмі. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (від 9 до 33 %) і при взаємодії з іншими лікарськими засобами не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування вірусних інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес (за винятком неонатальних інфекцій простого герпесу та важких інфекцій, викликаних *Herpes simplex*, у дітей з порушенням імунної відповіді).
- Супресія (профілактика рецидивів) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з нормальним імунітетом.
- Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з імунодефіцитом.
- Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Медовір, таблетки по 800 мг призначений для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес, за винятком неонатальних інфекцій простого герпесу та важких інфекцій, викликаних *Herpes simplex*, у дітей з порушенням імунної відповіді). Медовір, таблетки по 800 мг призначати дітям віком від 6 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ацикловіру, валацикловіру або до інших компонентів препарату.

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 у плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують $t_{1/2}$ ацикловіру та AUC. При одночасному застосуванні 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, коригувати дозу не потрібно.

Експериментальне дослідження п'яти чоловіків вказує на те, що супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введеного теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендується вимірювати концентрацію в плазмі при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю та пацієнтам літнього віку: ацикловір

виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим із нирковою недостатністю дозу слід зменшувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У хворих літнього віку також велика імовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може бути потрібним зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних реакцій, тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення таких 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.

Гідrataція: слід звертати особливу увагу на підтримку адекватного рівня гідrataції хворих, які отримують високі дози ацикловіру. Ризик ураження нирок збільшується при сумісному застосуванні з іншими нефротоксичними препаратами.

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

Медовір містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосовувати ацикловір потрібно тоді, коли потенційна користь для матері 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 під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. У стандартних тестах системний ацикловір не чинив жодних ембріотоксичних чи тератогенних ефектів на кроликів, щурів або мишей. У нестандартизованому тесті у щурів були виявлені аномалії плода, але тільки після введення великих підшкірних доз, токсичних і для матері. Клінічна значимість цих результатів невідома.

Грудне годування. При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на день ацикловір проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять 0,6–4,1 % від відповідного рівня ацикловіру у плазмі крові. Дитина, яку годують таким молоком, потенційно може засвоїти ацикловір у дозі до 0,3 мг/кг маси тіла на добу. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, потрібно з обережністю, враховуючи співвідношення ризик/користь.

Фертильність. Інформація щодо впливу ацикловіру на жіночу фертильність відсутня. У дослідженні 20 пацієнтів чоловічої статі з нормальним числом сперматозоїдів при пероральному застосуванні у дозі до 1 г на добу протягом шести місяців не було виявлено клінічно значущого впливу на кількість сперматозоїдів, моторику або морфологію.

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем та іншими механізмами слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій препарату. 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-який негативний вплив.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати цілими, запиваючи водою. Для досягнення необхідного дозування застосовують таблетки з відповідним вмістом діючої речовини. При застосуванні високих доз ацикловіру слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу: необхідно приймати ацикловір у дозі 200 мг 5 разів на день із приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду доби. Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути подовжене. У хворих із тяжким імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою абсорбцією ацикловіру 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: ацикловір у дозі 200 мг слід приймати 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом. Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати Медовір 400 мг 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом. Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого ацикловіру до 200 мг, які слід приймати пацієнтам 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом. У деяких хворих значне поліпшення спостерігається після прийому добової дози ацикловіру 800 мг. Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію Медовіром потрібно періодично переривати з інтервалом 6-12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу: хворим з імунodefіцитом таблетки ацикловіру в дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом. Для хворих зі значним імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або у хворих 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: приймати таблетки Медовіру у дозі 800 мг 5 разів на день з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду доби. Лікування повинно тривати 7 діб. Хворим з тяжким імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або хворим 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 та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дітям віком від 2 років з імунodefіцитом можна застосовувати дози як для дорослих.

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років слід призначати 800 мг Медовіру 4 рази на добу, дітям віком від 2 до 6 років можна призначати 400 мг Медовіру 4 рази на день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Точніше дозу препарату розраховують за масою тіла дитини – 20 мг/кг маси тіла на добу (не перевищувати 800 мг) Медовіру, розподілену на 4 прийоми.

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

Дітям віком до 2 років дану лікарську форму препарату не застосовувати.

Пацієнти літнього віку: слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку, дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. «Ниркова недостатність»). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Ниркова недостатність: Медовір слід з обережністю призначати хворим з нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму. Для профілактики та лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих із нирковою недостатністю, рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте у хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) рекомендується встановити дозу 200 мг 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 годин.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес), у хворих 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 у хворих із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну у межах 10-25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно 8 годин.

Діти.

Таблетки Медовіру можна застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми. Ацикловір лише частково абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Наявні дані про випадковий прийом пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом кількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості). При передозуванні ацикловіру, що вводили внутрішньовенно, з'являється ниркова недостатність, яка виявляється підвищенням рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування. Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки ацикловір із крові добре елімінується 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 ($< 1/10\ 000$); невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

З боку крові і лімфатичної системи: дуже рідко – анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи: рідко – анафілаксія.

Психічні розлади: дуже рідко – збудженість, сплутаність свідомості, галюцинації, психотичні симптоми, сонливість.

Розлади з боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – тремор, атаксія, дизартрія, судоми, енцефалопатія, кома.

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

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки: рідко – задишка.

З боку гастроентерологічної системи: часто – нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів; дуже рідко – жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – свербіж, висипання (включаючи світлочутливість); нечасто – кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся; рідко – ангіоневротичний набряк. Оскільки випадання волосся може бути пов'язане з великою кількістю хвороб і ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – збільшення рівня сечовини та креатиніну крові; дуже рідко – гостра ниркова недостатність, біль у нирках. Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади: часто – втомлюваність, гарячка.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Даних немає.

Упаковка. 10 таблеток по 400 мг або 800 мг у блістері. По 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).
2. Медокемі ЛТД (Завод AZ)/Medochemie LTD (Factory AZ).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 1-10 вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр/1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.
2. 2 Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Ажиос Атанасіос, Лімассол, 4101, Кіпр /2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.