ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЦИКЛОВІР 200 СТАДА®

(ACYCLOVIR 200 STADA®)

Склад:

діюча речовина: ацикловір;

1 таблетка містить ацикловіру 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), коповідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, двоопуклі таблетки з відтиском «VS 1».

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-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір проявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, за 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 є мінімальною. 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, що не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Було виявлено, що більшість 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 повністю не з'ясована.

Фармакокінетика.

Ацикловір лише частково абсорбується у кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) 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_{ssmin}) становить 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). Відповідні C_{ssmax} 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), еквівалентні C_{ssmin} рівні становлять 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 й тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру, що 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 та площа під кривою «концентрація/час» (AUC) збільшуються на 18 % і 40 % відповідно.

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

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

При одночасному застосуванні ацикловіру та зидовудину для лікування ВІЛ-інфікованих хворих не було виявлено ніяких змін фармакокінетики цих препаратів.

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 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).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ацикловіру, валацикловіру або до будь-яких інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ацикловір виводиться головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які препарати, що мають аналогічний механізм виведення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі крові. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та AUC.

При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, мофетилу мікофенолатом, який застосовується при лікуванні хворих після трансплантації органів, у плазмі крові також підвищується рівень 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 період напіввиведення повністю введеного теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендується вимірювати концентрацію теофіліну в плазмі крові при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти 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 їх виявлення. Такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

Тривалі або повторні курси лікування ацикловіром пацієнтів 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 хворих, 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, у імунокомпетентних пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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. Однак застосовувати таблетки ацикловіру потрібно лише тоді, коли потенційна користь від препарату для матері перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять 0,6-4,1 % відповідного рівня ацикловіру у плазмі крові. Потенційно дитина, яку годують цим молоком, 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.

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 6 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 щодо можливості керування автомобілем або роботі з іншими механізмами слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій препарату. Вплив ацикловіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не вивчався. 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 необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, приймати таблетки ацикловіру

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

Лікування потрібно розпочинати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У разі рецидивуючого герпесу найкраще розпочинати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

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

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

Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати 400 мг ацикловіру 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози ацикловіру до 200 мг, яку слід приймати 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

У деяких хворих радикальне поліпшення спостерігається після прийому добової дози ацикловіру 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію ацикловіром потрібно періодично переривати з інтервалом 6-12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хворим з імунодефіцитом таблетки у дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу зі 6-годинним інтервалом. Для хворих зі значним імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією 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 вірусами вітряної віспи та оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки у дозі 800 мг 5 разів на добу з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 діб.

Хворим з тяжким імунодефіцитом (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 розпочати одразу ж після появи висипань.

Діти

Для лікування та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дітям з імунодефіцитом віком від 2 років можна застосовувати дози, як для дорослих.

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначати 800 мг ацикловіру 4 рази на добу, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг ацикловіру 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

Точнішу дозу препарату можна розрахувати за масою тіла дитини: 20 мг/кг маси тіла на добу (не перевищувати 800 мг) ацикловіру за 4 прийоми.

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

Пацієнти літнього віку

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

Ниркова недостатність

Ацикловір слід з обережністю призначати хворим із нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

При профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, для хворих із нирковою недостатністю рекомендовано пероральні дози, що не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте для 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.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес), для 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 для 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 застосовувати дітям з імунодефіцитом віком від 2 років.

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

Передозування.

Симптоми

Ацикловір лише частково абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Повідомлялося про випадковий прийом внутрішньо пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного

ефекту. При випадковому повторному пероральному передозуванні ацикловіру протягом кількох днів виникають гастроентерологічні (нудота і блювання) та неврологічні (головний біль і сплутаність свідомості) симптоми.

При передозуванні внутрішньовенно ацикловіру підвищується рівень креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові, що призводить до ниркової недостатності. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування

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

Побічні реакції.

Побічні реакції, відомості про які наведено нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою їх виникнення. Категорії частоти: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 та <1/10), нечасто (≥1/1000 та <1/100), рідко (≥1/10000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10000).

З боку крові та лімфатичної системи:

дуже рідко – анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи:

рідко – анафілаксія.

Психічні порушення та розлади з боку нервової системи:

часто – головний біль, запаморочення;

дуже рідко – збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

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

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки:

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 – жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини:

часто – свербіж, висипання (включаючи світлочутливість);

нечасто – кропив’янка, прискорене дифузне випадання волосся (оскільки випадання волосся може бути пов’язане з великою кількістю хвороб і застосовуваних лікарських засобів, чіткого зв’язку з ацикловіром виявлено не було);

рідко – ангіоневротичний набряк.

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 – стомлюваність, гарячка.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 25 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці;

по 5 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

СТАДА Арцнайміттель АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Стадаштрассе 2-18, 61118 Бад Фільбель, Німеччина.