ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕРПЕВІР®

(HERPEVIR)

Склад:

діюча речовина: ацикловір (aciclovir);

1 флакон містить ацикловіру натрієвої солі стерильної у перерахуванні на ацикловір – 250 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ J05A B01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з високою активністю *in vitro* та *in vivo* проти вірусів герпесу, що включають вірус простого герпесу I та II типів, вірус *Varicella zoster,* вірус Епштейна – Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу, далі, за зменшенням активності, відносно вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster*, вірусу Епштейна – Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна – Барра високоселективна. Фермент тимідинкіназа в нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому він має дуже низьку токсичність відносно клітин людини. Проте закодована у вищезазначених вірусах тимідинкіназа перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру, аналог нуклеозиду, що далі перетворюється на дифосфат, потім на трифосфат. Ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою та затримує реплікацію вірусної ДНК.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжкохворих зі зниженим імунітетом можуть виникати випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, які можуть не відповідати на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження тимідинкінази та ДНК-полімерази. *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

У новонароджених та немовлят віком до 3 місяців, яких лікували внутрішньовенним введенням 10 мг/кг протягом 1 години з інтервалом 8 годин, C_{ssmax} була 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл), а C_{ssmin} була 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). У окремої групи новонароджених та немовлят віком до 3 місяців, яких лікували введенням 15 мг/кг кожні 8 годин, були відзначені приблизно пропорційні підвищення дози з C_{max} - 83,5 мкмоль (18,8 мкг/мл) та C_{min} - 14,1 мкмоль (3,2 мкг/мл).

Всмоктування

Ацикловір лише частково всмоктується в кишечнику. Середній показник біодоступності при пероральному прийомі варіює у межах 10–20 %. Середнє значення пікових концентрацій ацикловіру (C_{max}) 0,4 мкг/мл досягається приблизно через 1,6 години після перорального прийому натще дози 200 мг. Збільшення показника середньої пікової стабільної концентрації у плазмі крові (C_{ssmax}) до 0,7 мкг/мл (3,1 мкмоль) відбувається після введення дози 200 мг кожні чотири години. Після введення доз 400 мг та 800 мг кожні чотири години значення C_{ssmax} досягають 1,2 та 1,8 мкг/мл (5,3 та 8 мкмоль) відповідно.

Розподіл

Середній об'єм розподілу ацикловіру становить 26 л, що вказує на його присутність в рідинах організму. Наявні значення після перорального прийому (Vd/F) коливаються у межах від 2,3 до 17,8 л/кг. Рівень зв'язування з білками плазми крові відносно низький (9–33 %) і не змінюється при взаємодії з іншими ліками. Концентрація лікарського засобу у спинномозковій рідині становить приблизно 50 % від концентрації у плазмі крові.

Біотрансформація

Ацикловір переважно виводиться у незміненому вигляді нирками. 9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним основним метаболітом ацикловіру, що становить приблизно 10–15 % застосованої дози.

Виведення

Середня системна експозиція ($AUC_{0-\infty}$) ацикловіру становить 1,9–2,2 мкг∗год/мл після введення дози 200 мг. У дорослих кінцевий період напіввиведення при пероральному прийомі ацикловіру коливається у межах від 2,8 до 4,1 години. У дорослих кінцевий період напіввиведення ацикловіру після внутрішньовенного введення становить 2,9 години. Нирковий кліренс ацикловіру (CLr = 14,3 л/год) істотно вищий за кліренс креатиніну, що вказує на виведення лікарського засобу нирками шляхом не лише гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції. Період напіввиведення та загальний кліренс ацикловіру залежать від функції нирок, тому для

пацієнтів із порушеннями функції нирок рекомендується коригувати дози.

У новонароджених та немовлят віком до 3 місяців, яким внутрішньовенно вводили ацикловір у дозі 10 мг/кг протягом 1 години з інтервалом 8 годин, кінцевий період напіввиведення становив 3,8 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно до віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення. Слід зважати на можливе порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку, у зв’язку з чим дозу лікарського засобу потрібно відповідно змінювати.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий період 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 %.

Надлишкова маса тіла

У клінічному дослідженні пацієнтки-жінки (n = 7) з ожирінням отримували внутрішньовенно ацикловір у дозах, розрахованих на основі їхньої фактичної маси тіла. При цьому концентрації у плазмі крові були приблизно в два рази вищі, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла (n = 5), що узгоджується з різницею в масі тіла між цими двома групами пацієнтів.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у пацієнтів з імунодефіцитом та тяжкого генітального герпесу у пацієнтів без імунодефіциту.

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

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*.

Лікування герпетичного енцефаліту.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у новонароджених та немовлят віком до 3 місяців.

***Протипоказання*.** Гіперчутливість 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 головним чином виділяється в незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які ліки, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові.

Пробенецид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та збільшують площу під кривою концентрація/час, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

У пацієнтів, які одночасно приймають ацикловір внутрішньовенно з іншими лікарськими засобами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе потенційне збільшення у плазмі крові концентрації одного або обох лікарських засобів або їх метаболітів. При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні пацієнтів після трансплантації органів, - мофетилу мікофенолатом – у плазмі крові також підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту мофетилу мікофенолату.

При застосуванні літію одночасно з високою дозою ацикловіру внутрішньовенно необхідно ретельно контролювати концентрацію літію в сироватці крові через ризик токсичності літію.

Обережність (з контролем функції нирок) потрібна також при призначенні лікарського засобу Герпевір® для внутрішньовенного введення з лікарськими засобами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

В експериментальному дослідженні з участю п’яти чоловіків виявлено, що супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введеного теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендується вимірювати концентрацію у плазмі крові при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування

Адекватний рівень гідратації необхідно підтримувати пацієнтам, які отримують ацикловір внутрішньовенно або високі дози ацикловіру перорально.

Внутрішньовенні дози слід вводити шляхом інфузії протягом однієї години, щоб уникнути осідання ацикловіру в нирках. Необхідно уникати швидкої або болюсної ін’єкції.

Ризик ураження нирок збільшується при застосуванні інших нефротоксичних лікарських засобів. Необхідно бути пильними при застосуванні ацикловіру внутрішньовенно разом з іншими нефротоксичними лікарськими засобами.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку

Ацикловір виводиться з організму головним чином нирками, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю слід зменшувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок,

тому для цієї групи пацієнтів також можливе зменшення дози. Обидві ці групи (пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних реакцій і тому повинні перебувати під пильним контролем. Такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування лікарським засобом (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.

У пацієнтів, які отримують високі дози лікарського засобу внутрішньовенно, наприклад для лікування герпетичного енцефаліту, слід брати до уваги показники функції нирок, особливо у випадках дегідратації або наявності ниркової недостатності.

Розведений Герпевір® для внутрішньовенних введення має pH приблизно від 10,7 до 11,7 і не слід призначати для перорального прийому. Лікарський засіб містить натрій - 24,4 мг. Це потрібно враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Інформація щодо впливу ацикловіру на жіночу фертильність відсутня.

У дослідженні з участю 20 пацієнтів чоловічої статі з нормальною кількістю 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.

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 ацикловір для інфузій потрібно лише у випадках, коли потенційна користь для матері від застосування лікарського засобу перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір проникає у грудне молоко в концентраціях, що становлять 0,6–4,1 рівня ацикловіру у плазмі крові. Потенційно дитина, яку годують таким молоком, може засвоїти ацикловір у дозі до 0,3 мг/кг маси тіла на добу. Потрібно з обережністю призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, з урахуванням співвідношення ризик/користь для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Герпевір® для внутрішньовенного введення головним чином застосовується для лікування пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні, тому зазвичай інформація про вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не є

необхідною. Досліджень з вивчення впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводили.

Спосіб застосування та дози

Застосовувати шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години.

Курс лікування лікарським засобом Герпевір® для внутрішньовенного введення зазвичай триває 5 днів, але тривалість може бути змінена залежно від стану пацієнта та відповідної реакції на терапію. Лікування герпетичного енцефаліту триває зазвичай 10 днів. Лікування інфекцій у новонароджених, спричинених вірусом простого герпесу, триває зазвичай 14 днів при ураженні шкіри та слизових оболонок та 21 день – при дисемінації та ураженні центральної нервової системи.

Тривалість профілактичного застосування лікарського засобу Герпевір® для внутрішньовенного введення визначається тривалістю періоду ризику інфікування.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Герпевір® для внутрішньовенного введення потрібно призначати в дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, у пацієнтів з імунодефіцитом або пацієнтів з герпетичним енцефалітом Герпевір® для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Пацієнтам з ожирінням слід призначати дозу з розрахунку на ідеальну, а не на реальну масу тіла.

Діти

Дози для дітей віком від 3 місяців до 12 років розраховуються на одиницю поверхні тіла.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Герпевір® для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 250 мг/м^2 поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, у дітей з імунодефіцитом або з герпетичним енцефалітом Герпевір® для внутрішньовенного введення слід призначати у дозі 500 мг/м^2 поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Доза лікарського засобу Герпевір® для внутрішньовенного введення новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців розраховується на основі маси тіла дитини.

Рекомендований режим лікування для новонароджених та немовлят віком до 3 місяців з інфекцією, спричиненою вірусом простого герпесу, є 20 мг/кг маси тіла кожні 8 годин протягом 21 дня при дисемінованій формі та ураженні центральної нервової системи або 14 днів при

захворюванні, що обмежується шкірою та слизовими оболонками.

Дітям та немовлятам з порушенням функції нирок дозу слід модифікувати відповідно до ступеня порушення цієї функції (див. «Пацієнти з нирковою недостатністю» нижче).

Пацієнти літнього віку

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку, і дозу лікарського засобу потрібно відповідно змінити (див. «Пацієнти з нирковою недостатністю» нижче). Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Внутрішньовенно Герпевір® потрібно з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Нижчезазначені зміни в дозуванні необхідно зробити залежно від показників кліренсу креатиніну.

Дорослі:

Кліренс креатиніну	**Рекомендоване дозування**
25–50 мл/хв	5–10 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10–25 мл/хв	5–10 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія)–10 мл/хв	Для пацієнтів, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або на гемодіалізі, – 2,5–5 мг/кг кожні 24 години та після сеансу гемодіалізу

Діти:

Кліренс креатиніну	**Рекомендоване дозування**
25–50 мл/хв/1,73 м^2	250–500 мг/м^2 поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10–25 мл/хв/1,73 м^2	250–500 мг/м^2 поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв/1,73 м^2	Для пацієнтів, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі, – 125–250 мг/м^2 поверхні тіла або 10 мг/кг маси тіла кожні 24 години та після сеансу гемодіалізу

Спосіб введення

Необхідну дозу Герпевір® вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не

менше 1 години незалежно від дози, що вводиться.

Спочатку вміст флакона Герпевір® для внутрішньовенного введення потрібно розчинити у відповідному об'ємі води для ін'єкцій або в 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій. Для одержання розчину, 1 мл якого буде містити 25 мг ацикловіру, 250 мг лікарського засобу розчиняти у 10 мл рідини.

Після додавання рідини слід злегка струснути флакон, поки його вміст повністю не розчиниться.

Для отримання розчину для внутрішньовенного введення приготований, як зазначено вище, розчин далі розводити до одержання концентрації не більше як 5 мг/мл (0,5 %): розчин, що утворився після розчинення 250 мг ацикловіру у 10 мл води для ін'єкцій (або 0,9 % розчині натрію хлориду), додається до обраного розчину для інфузій, як буде зазначено нижче.

Для дітей та немовлят, коли необхідно звести до мінімуму об'єм рідини, що вводиться, рекомендується, щоб 4 мл розведеного розчину (100 мг ацикловіру) додавали до 20 мл рідини для інфузій.

Для дорослих рекомендований об'єм рідини для інфузій повинен бути не менше 100 мл, навіть якщо концентрація ацикловіру буде нижчою за 0,5 %. Тому 100 мл рідини для інфузій необхідно використати для введення лікарського засобу Герпевір® у дозах 250 мг та 500 мг (10 або 20 мл розведеного розчину). При необхідності застосування більших доз лікарського засобу (500–1000 мг ацикловіру) об'єм рідини для інфузій потрібно збільшити до 200 мл.

Після розчинення, як рекомендовано вище, Герпевір® для внутрішньовенного введення сумісний з нижчезазначеними рідинами для приготування інфузійних розчинів та зберігає стабільність протягом 12 годин при кімнатній температурі (15–25 °С):

- 0,45 % або 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 0,18 % розчин натрію хлориду та 4 % розчин глюкози;
- 0,45 % розчин натрію хлориду та 2,5 % розчин глюкози;
- розчин Хартмана.

При приготуванні розчинів для внутрішньовенних інфузій, як зазначено вище, утворюється концентрація ацикловіру не більше ніж 0,5 %.

У зв'язку з тим, що Герпевір® для внутрішньовенного введення не містить жодних антимікробних консервантів, розчинення та розведення лікарського засобу потрібно проводити в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням, невикористані рештки розчину слід утилізувати.

Якщо з'являється помутніння або кристалізація, такі розчини непридатні для застосування і підлягають знищенню.

Діти

Застосовувати від народження.

Передозування

При передозуванні ацикловіру шляхом внутрішньовенного введення підвищується рівень сироваткового креатиніну, азоту сечовини крові і, відповідно, з'являється ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Ацикловір дуже добре елімінується з крові за допомогою гемодіалізу, тому цей метод можна успішно застосовувати при лікуванні передозування лікарським засобом.

Побічні реакції

Побічні дії, відомості про які наведено нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Категорії за частотою виникнення: 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 і лімфатичної системи

Нечасто: зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

З боку імунної системи

Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи

Дуже рідко: головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай спостерігаються при застосуванні для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю та з іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку серцево-судинної системи

Часто: флебіт.

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки

Дуже рідко: задишка.

З боку гастроентерологічної системи

Часто: нудота, блювання.

Дуже рідко: діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи

Часто: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів.

Дуже рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: свербіж, кропив'янка, висипання (включаючи світлочутливість).

Нечасто: прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку нирок та сечовидільної системи

Часто: збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові.

Це може бути пов'язано з порушенням водно-електролітного обміну. Для того щоб уникнути цього ефекту, лікарський засіб не слід вводити шляхом внутрішньовенного болюсу, а лише шляхом повільної інфузії тривалістю не менше 1 години.

Дуже рідко: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Потрібно підтримувати адекватну гідратацію цих пацієнтів. Порушення функції нирок, як правило, швидко минає після регідратаційної терапії та/або зменшення дози або повної відміни лікарського засобу. Розвиток гострої ниркової недостатності, однак, може спостерігатись у виняткових випадках.

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

Загальні розлади.

Дуже рідко: стомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

Тяжкі місцеві запальні реакції, які інколи призводять до пошкодження шкіри, спостерігаються при внутрішньовенному введенні ацикловіру, коли він через необережність потрапляє в навколосудинні тканини.

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 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. 5 років.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не слід змішувати лікарський засіб з іншими розчинами, окрім тих, які вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка

По 250 мг у флаконах; 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.