ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕРПЕВІР®

(HERPEVIR)

Склад:

діюча речовина: 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* щодо вірусів герпесу, що включають вірус простого герпесу I та II типів, вірус *Varicella zoster,* вірус Епштейна – Барр та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність відносно вірусу простого герпесу I типу, далі, за зменшенням активності, відносно вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster*, вірусу Епштейна – Барр та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна – Барр 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 чи 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 є 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 дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 години. Більша частина препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру істотно вищий за кліренс креатиніну, який вказує на те, що виведення препарату здійснюється нирками не лише шляхом гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру і становить приблизно 10–15 % кількості, що виводиться з сечею. Якщо ацикловір застосовують через годину після прийняття 1 грама пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація/час збільшуються на 18 % та 40 % відповідно.

У дорослих середні рівні максимальної концентрації у плазмі у рівноважному стані ацикловіру (C_{ssmax}) після 1-годинної інфузії 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг та 15 мг/кг становлять 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) та 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) відповідно. Відповідні рівні мінімальної концентрації у плазмі при рівноважному стані ацикловіру (C_{ssmin}) через 7 годин були 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) та 8,8 мкмоль (2 мкг/мл). У дітей віком від 1 року аналогічні рівні C_{ssmax} та C_{ssmin} спостерігалися, коли дозу 250 мг/м^2 було замінено на 5 мг/кг, а дозу 500 мг/м^2 замінено на 10 мг/кг.

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). Кінцевий рівень напіввиведення у цих пацієнтів був 3,8 години. 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).

У людей літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно до віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення.

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

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

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.

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 в плазмі.

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 лікуються Герпевіром для внутрішньовенного введення та іншими препаратами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе збільшення в плазмі концентрації одного або обох препаратів чи їх метаболітів. При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні пацієнтів після трансплантації органів, - мофетилу мікофенолатом – в плазмі 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 Герпевіру для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

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

Особливості застосування.

Адекватний рівень гідратації необхідно підтримувати у пацієнтів, 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 препаратів. Необхідно бути пильними при застосуванні ацикловіру внутрішньовенно разом з іншими нефротоксичними препаратами.

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 осіб 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 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.

Якщо пацієнт отримує високі дози препарату 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 інфузій має pH приблизно від 10,7 до 11,7 і не повинен призначатися для перорального прийому. Препарат 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 за участю 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.

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. Однак застосовувати ацикловір для інфузій потрібно лише у випадках, коли потенційна користь для матері від застосування препарату 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 цим 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.

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 проводилось.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години.

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

Тривалість профілактичного застосування Герпевіру 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, хворим на ожиріння, 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 призначають у дозі 500 мг/м^2 поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Доза Герпевіру 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 – 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 препарату 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 Герпевіру вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години незалежно від дози, що вводиться.

Спочатку вміст флакона Герпевіру 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 препарату розчиняють 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 розводять 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) додавались 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 Герпевіру у дозах 250 мг та 500 мг (10 або 20 мл розведеного розчину). При необхідності застосування більших доз препарату (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 препарату 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, таким чином 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 препарату.

Побічні реакції.

Побічні дії, наведені нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Категорії за частотою виникнення: дуже часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 та < 1/10, не часто ≥ 1/1000 та < 1/100, рідко ≥ 1/10000 та < 1/1000, дуже рідко < 1/10000.

Кров і лімфатична система.

Не часто: зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

Імунна система.

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 лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю та з іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Серцево-судинна система.

Часто: флебіт.

Респіраторна система та органи грудної клітки.

Дуже рідко: задишка.

Гастроентерологічна система.

Часто: нудота, блювання.

Дуже рідко: діарея, біль у животі.

Гепатобіліарна система.

Часто: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів.

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

Шкіра та підшкірні тканини.

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

Не часто: 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.

Нирки та сечовидільна система.

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.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ГЕРПЕВИР

(HERPEVIR)

Состав:

действующее вещество: aciclovir;

1 флакон содержит ацикловира натриевой соли стерильной в пересчете на ацикловир – 250 мг.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Противовирусные средства для системного применения.

Код АТХ J05A B01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида с высокой активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении вирусов герпеса, включающих вирус простого герпеса I и II типов, вирус *Varicella zoster*, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус. В культуре клеток ацикловир имеет наибольшую активность в отношении вируса простого герпеса I типа, далее, по убыванию активности, в отношении вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster*, вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса.

Ингибиторная активность ацикловира в отношении вируса простого герпеса I типа, вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна – Барр высокоселективная. Фермент тимидинкиназа в нормальной неинфицированной клетке не использует ацикловир как субстрат, поэтому он имеет очень низкую токсичность в отношении клеток человека. Однако закодированная в вышеуказанных вирусах тимидинкиназа превращает ацикловир в монофосфат ацикловира, аналог нуклеозида, который далее превращается в дифосфат, потом в трифосфат. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и задерживает репликацию вирусной ДНК.

При длительных или повторных курсах лечения тяжелобольных с пониженным иммунитетом могут возникать случаи уменьшенной чувствительности отдельных штаммов вируса, которые могут не отвечать на лечение ацикловиром. Большинство клинических случаев нечувствительности связаны с дефицитом вирусной тимидинкиназы, однако есть сообщения о повреждении тимидинкиназы и ДНК-полимеразы. *In vitro* взаимодействие отдельных вирусов простого герпеса с ацикловиром может также приводить к формированию менее чувствительных штаммов. Взаимозависимость между чувствительностью отдельных вирусов простого герпеса *in vitro* и клиническими результатами лечения ацикловиром до конца не выяснена.

Фармакокинетика.

У взрослых конечный период полувыведения при внутривенном введении ацикловира составляет примерно 2,9 часа. Большая часть препарата выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс ацикловира существенно выше клиренса креатинина, который указывает на то, что выведение препарата осуществляется почками не только путем гломерулярной фильтрации, а и тубулярной секреции.

9-карбоксиметоксиметилгуанин является единственным важным метаболитом ацикловира и составляет примерно 10–15 % количества, что выводится с мочой. Если ацикловир применяют через час после принятия 1 грамма пробенецида, конечный период полувыведения и площадь

под кривой концентрация/время увеличиваются на 18 % и 40 % соответственно.

У взрослых средние уровни максимальной концентрации в плазме при равновесном состоянии ацикловира (C_{ssmax}) после 1-часовой инфузии 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляют 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) и 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) соответственно. Соответствующие уровни минимальной концентрации в плазме при равновесном состоянии ацикловира (C_{ssmin}) через 7 часов были 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) и 8,8 мкмоль (2 мкг/мл). У детей в возрасте от 1 года аналогичные уровни C_{ssmax} и C_{ssmin} наблюдались, когда дозу 250 мг/м^2 было заменено на 5 мг/кг, а дозу 500 мг/м^2 заменено на 10 мг/кг.

У новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев, которых лечили внутривенным введением 10 мг/кг в течение 1 часа с интервалом 8 часов, C_{ssmax} была 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл), а C_{ssmin} была 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Конечный уровень полувыведения у этих пациентов был 3,8 часа. В отдельной группе новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев, которых лечили введением 15 мг/кг каждые 8 часов, были отмечены примерно пропорциональные повышения дозы с C_{max} - 83,5 мкмоль (18,8 мкг/мл) и C_{min} - 14,1 мкмоль (3,2 мкг/мл).

У людей пожилого возраста общий клиренс снижался соответственно возрасту, что является следствием уменьшения клиренса креатинина, а также небольших изменений в конечном периоде полувыведения.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью средний конечный уровень полувыведения составляет 19,5 часа. Средний уровень полувыведения ацикловира во время гемодиализа составляет 5,7 часа. Уровень ацикловира в плазме во время диализа снижается примерно на 60 %.

Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет примерно 50 % от соответствующей концентрации в плазме. Уровень связывания с белками плазмы относительно низкий (9-33 %) и не меняется при взаимодействии с другими лекарствами.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом и тяжелого генитального герпеса у пациентов без иммунодефицита.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом.

Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*.

Лечение герпетического энцефалита.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев.

Противопоказания. Гиперчувствительность к ацикловиру, валацикловиру.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Клинически важного взаимодействия ацикловира с другими лекарственными средствами не было выявлено.

Ацикловир главным образом выделяется в неизмененном виде почками путем канальцевой секреции, поэтому любые лекарства, имеющие аналогичный механизм выделения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме.

Пробенецид и циметидин увеличивают период полувыведения ацикловира и увеличивают площадь под кривой концентрация/время, но, учитывая широкий терапевтический индекс ацикловира, корректировать дозу не нужно.

У пациентов, которые одновременно лечатся Герпевиром для внутривенного введения и другими препаратами, имеющими аналогичный механизм выделения, возможно потенциальное увеличение в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. При одновременном применении ацикловира с иммуносупрессантом, который применяется при лечении пациентов после трансплантации органов, - мофетила микофенолатом - в плазме также повышается уровень ацикловира и неактивного метаболита мофетила микофенолата.

При применении лития одновременно с высокой дозой ацикловира внутривенно необходимо тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови из-за риска токсичности лития.

Осторожность (с контролем функции почек) нужна также при назначении Герпевира для внутривенного введения с препаратами, влияющими на функцию почек (такими как циклоспорин, такролимус).

В экспериментальном исследовании при участии пяти мужчин выявлено, что сопутствующая терапия ацикловиром увеличивает AUC полностью введенного теофиллина примерно на 50 %. Рекомендуется измерять концентрацию в плазме при одновременной терапии ацикловиром.

Особенности применения.

Адекватный уровень гидратации необходимо поддерживать у пациентов, которые получают ацикловир внутривенно или высокие дозы ацикловира перорально.

Внутривенные дозы следует вводить путем инфузии в течение одного часа, чтобы избежать оседания ацикловира в почках. Необходимо избегать быстрой или болюсной инъекции.

Риск поражения почек увеличивается при применении других нефротоксических препаратов. Необходимо быть внимательными при применении ацикловира внутривенно вместе с другими нефротоксическими препаратами.

Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста

Ацикловир выводится из организма главным образом почками, поэтому для пациентов с

почечной недостаточностью следует уменьшать дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»). У лиц пожилого возраста также большая вероятность нарушения функции почек, поэтому для этой группы пациентов также возможно уменьшение дозы. Обе эти группы (пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста) являются группами риска возникновения неврологических побочных реакций и поэтому должны находиться под пристальным контролем. Такие реакции обычно обратимы в случае прекращения лечения препаратом (см. раздел «Побочные реакции»).

Длительные или повторные курсы лечения ацикловиром лиц с очень ослабленным иммунитетом могут привести к выделению вирусных штаммов со сниженной чувствительностью, которые могут не отвечать на длительное лечение ацикловиром.

Если пациент получает высокие дозы препарата внутривенно, например для лечения герпетического энцефалита, следует принимать во внимание показатели функции почек, особенно в случаях дегидратации или наличия почечной недостаточности.

Разведенный Герпевир для внутривенных инфузий имеет pH примерно от 10,7 до 11,7 и не должен назначаться для перорального приема. Препарат содержит натрий - 24,4 мг. Это следует учитывать, если пациент соблюдает диету с контролированным содержанием натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью. Информация о влиянии ацикловира на женскую фертильность отсутствует.

В исследовании при участии 20 пациентов мужского пола с нормальным числом сперматозоидов при пероральном применении в дозе до 1 г в сутки в течение шести месяцев не было выявлено клинически значимого влияния на количество сперматозоидов, моторику или морфологию.

В пострегистрационном реестре наблюдения за беременными задокументировано результаты применения беременным различных фармацевтических форм ацикловира. Не выявлено увеличения количества врожденных пороков у детей, матери которых применяли ацикловир во время беременности по сравнению с общей популяцией. Однако применять ацикловир для инфузий нужно лишь в случаях, когда потенциальная польза для матери от применения препарата превышает возможный риск для плода.

При пероральном приеме 200 мг ацикловира 5 раз в сутки ацикловир проникает в грудное молоко в концентрациях, составляющих 0,6–4,1 уровня ацикловира в плазме крови. Потенциально ребенок, которого кормят этим молоком, может усвоить ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Нужно с осторожностью назначать ацикловир женщинам, кормящим грудью, с учетом соотношения риск/польза.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Герпевир для внутривенного введения главным образом применяется для лечения пациентов, находящихся на стационарном лечении, поэтому обычно информация о влиянии на способность управлять автомобилем и другими механизмами не является необходимой. Исследований по изучению влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось.

Способ применения и дозы.

Применяют путем медленной внутривенной инфузии в течение не менее 1 часа.

Курс лечения Герпевиром для внутривенного введения обычно длится 5 дней, но продолжительность может быть изменена в зависимости от состояния пациента и соответствующей реакции на терапию. Лечение герпетического энцефалита длится обычно 10 дней. Лечение инфекций у новорожденных, вызванных вирусом простого герпеса, длится обычно 14 дней при поражении кожи и слизистых оболочек и 21 день – при диссеминации и поражении центральной нервной системы.

Продолжительность профилактического применения Герпевира для внутривенного введения определяется продолжительностью периода риска инфицирования.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, Герпевир для внутривенного введения следует назначать в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, у пациентов с иммунодефицитом или пациентов с герпетическим энцефалитом Герпевир для внутривенного введения следует назначать в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

Пациентам с ожирением следует назначать дозу из расчета на идеальную, а не на реальную массу тела.

Дети

Дозы для детей от 3 месяцев до 12 лет рассчитываются на единицу поверхности тела.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, Герпевир для внутривенного введения следует назначать в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, у детей с иммунодефицитом или с герпетическим энцефалитом Герпевир для внутривенного введения назначают в дозе 500 мг/м^2 поверхности тела каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

Доза Герпевира для внутривенного введения новорожденным и младенцам в возрасте до 3 месяцев рассчитывается на основе массы тела ребенка.

Рекомендуемый режим лечения для новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса – 20 мг/кг/массы тела каждые 8 часов в течение 21 дня при диссеминированной форме и поражении центральной нервной системы или 14 дней при заболевании, которое ограничивается кожей и слизистыми оболочками.

Детям и младенцам с нарушением функции почек дозу следует модифицировать в соответствии со степенью нарушения этой функции (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты пожилого возраста

Следует иметь в виду возможность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, и дозу препарата нужно соответственно изменить (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже). Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Пациенты с почечной недостаточностью

Внутривенно Герпевир нужно с осторожностью применять для лечения пациентов с почечной недостаточностью. Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Нижеприведенные изменения в дозировке необходимо сделать в зависимости от показателей клиренса креатинина.

Взрослые:

Клиренс креатинина	**Рекомендуемая дозировка**
25–50 мл/мин	5–10 мг/кг массы тела каждые 12 часов
10–25 мл/мин	5–10 мг/кг массы тела каждые 24 часа
0 (анурия) – 10 мл/мин	Для пациентов, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на гемодиализе, – 2,5–5 мг/кг каждые 24 часа и после сеанса гемодиализа

Дети:

Клиренс креатинина	**Рекомендуемая дозировка**
25–50 мл/мин/1,73 м^2	250–500 мг/м^2 поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 12 часов
10–25 мл/мин/1,73 м^2	250–500 мг/м^2 поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа
0 (анурия) – 10 мл/мин/1,73 м^2	Для пациентов, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на гемодиализе, – 125–250 мг/м^2 поверхности тела или 10 мг/кг массы тела каждые 24 часа и после сеанса гемодиализа

Способ введения

Необходимую дозу Герпевира вводят путем медленной инфузии в течение не менее 1 часа независимо от вводимой дозы.

Сначала содержимое флакона Герпевира для внутривенного введения нужно растворить в соответствующем объеме воды для инъекций или в 0,9 % растворе хлорида натрия для инъекций. Для получения раствора, 1 мл которого будет содержать 25 мг ацикловира, 250 мг препарата растворяют в 10 мл воды.

После добавления жидкости следует слегка встряхнуть флакон, пока его содержимое полностью не растворится.

Для получения раствора для внутривенного введения приготовленный как указано выше раствор дальше разводят до получения концентрации не более 5 мг/мл (0,5 %): раствор,

образовавшийся после растворения 250 мг ацикловира в 10 мл воды для инъекций (или 0,9 % растворе натрия хлорида), добавляется к выбранному раствору для инфузий, как будет указано ниже.

Для детей и младенцев, когда необходимо свести к минимуму объем вводимой жидкости, рекомендуется, чтобы 4 мл разбавленного раствора (100 мг ацикловира) добавлялись к 20 мл жидкости для инфузий.

Для взрослых рекомендованный объем жидкости для инфузий должен быть не менее 100 мл, даже если концентрация ацикловира будет ниже 0,5 %. Поэтому 100 мл жидкости для инфузий необходимо использовать для введения Герпевира в дозах 250 мг и 500 мг (10 или 20 мл разбавленного раствора). При необходимости применения больших доз препарата (500–1000 мг ацикловира) объем жидкости для инфузий нужно увеличить до 200 мл.

После растворения, как рекомендовано выше, Герпевир для внутривенного введения совместим с нижеприведенными жидкостями для приготовления инфузионных растворов и сохраняет стабильность в течение 12 часов при комнатной температуре (15–25 °C):

- 0,45 % или 0,9 % раствор натрия хлорида;

- 0,18 % раствор натрия хлорида и 4 % раствор глюкозы;

- 0,45 % раствор натрия хлорида и 2,5 % раствор глюкозы;

- раствор Хартмана.

При приготовлении растворов для внутривенных инфузий, как указано выше, образуется концентрация ацикловира не более чем 0,5 %.

В связи с тем, что Герпевир для внутривенного введения не содержит каких-либо антимикробных консервантов, растворение и разведение препарата следует проводить в асептических условиях непосредственно перед применением, неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Если появляется помутнение или кристаллизация, такие растворы непригодны для применения и подлежат уничтожению.

Дети.

Применять с рождения.

Передозировка.

При передозировке ацикловира путем внутривенного введения повышается уровень сывороточного креатинина, азота мочевины крови и, соответственно, появляется почечная недостаточность. Неврологическими проявлениями передозировки могут быть спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кома.

Ацикловир очень хорошо выводится из крови с помощью гемодиализа, поэтому этот метод

можно успешно применять при лечении передозировки препарата.

Побочные реакции.

Побочные действия, приведенные ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте возникновения. Категории по частоте возникновения: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 и < 1/10, не часто ≥ 1/1000 и < 1/100, редко ≥ 1/10000 и < 1/1000, очень редко < 1/10000.

Кровь и лимфатическая система.

Не часто: снижение гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).

Иммунная система.

Очень редко: анафилаксия.

Психические расстройства и расстройства со стороны нервной системы.

Очень редко: головная боль, головокружение, возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Вышеприведенные неврологические реакции являются в общем обратимы и обычно наблюдаются при применении пациентам с почечной недостаточностью и другими факторами риска (см. раздел «Особенности применения»).

Сердечно-сосудистая система.

Часто: флебит.

Респираторная система и органы грудной клетки.

Очень редко: одышка.

Гастроэнтерологическая система.

Часто: тошнота, рвота.

Очень редко: диарея, боль в животе.

Гепатобилиарная система.

Часто: обратимое повышение уровня печеночных ферментов.

Очень редко: обратимое повышение уровня билирубина, желтуха, гепатит.

Кожа и подкожные ткани.

Часто: зуд, крапивница, сыпь (включая светочувствительность).

Не часто: учащенное диффузное выпадение волос. Поскольку выпадение волос может быть связано с большим количеством болезней и лекарств, четкой связи с ацикловиром выявлено не

было.

Очень редко: ангионевротический отек.

Почки и мочевыделительная система.

Часто: повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

Это может быть связано с нарушением водно-электролитного обмена. Для того чтобы избежать этого эффекта, лекарственное средство не следует вводить путем внутривенного болюса, а лишь путем медленной инфузии продолжительностью не менее 1 часа.

Очень редко: нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в почках.

Нужно поддерживать адекватную гидратацию этих пациентов. Нарушение функции почек, как правило, быстро проходит после регидратационной терапии и/или уменьшения дозы или полной отмены лекарственного средства. Развитие острой почечной недостаточности, однако, может наблюдаться в исключительных случаях.

Боль в почках может быть ассоциирована с почечной недостаточностью и кристаллурией.

Общие расстройства.

Очень редко: утомляемость, лихорадка, местные воспалительные реакции.

Тяжелые местные воспалительные реакции, которые иногда приводят к повреждению кожи, наблюдаются при внутривенном введении ацикловира, когда он по неосторожности попадает в околососудистые ткани.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ºС. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 250 мг во флаконах; 10 флаконов в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.