

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ацикловір

(ACICLOVIR)

Склад:

діюча речовина: aciclovir;

1 таблетка містить ацикловіру 200 мг (0,2 г);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування. Протівірусні засоби прямої дії. Ацикловір. 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 виявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, у міру зменшення 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 відносно 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 можуть траплятися випадки зменшеної 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^{ss}_{max}) у плазмі крові після прийому дози 200 мг з 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), і відповідно рівень у плазмі крові (C^{ss}_{min}) буде 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). Відповідні C^{ss}_{max} рівні після доз 400 мг і 800 мг з 4-годинним інтервалом становлять 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) та 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) та еквівалентні C^{ss}_{min} 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 й тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру і становить приблизно 10-15 % застосованої дози, який може бути визначений у сечі. Якщо ацикловір застосовувати через 1 годину після прийому 1 г пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою «концентрація/час» 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 крові. Рівень зв'язування з білками плазми крові відносно низький (від 9 % до 33 %), і при взаємодії з іншими лікарськими засобами він 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 імунodefіцитом;
- лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ацикловір виділяється головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які лікарські засоби, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою «концентрація/час». При одночасному застосуванні з імуносупресантами при лікуванні хворих після трансплантації органів також підвищується у плазмі крові рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату, але внаслідок широкого терапевтичного індексу ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим із нирковою недостатністю дозу слід зменшувати (див. «Спосіб застосування та дози»). У хворих літнього віку також велика імовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може знадобитися зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику з виникнення у них неврологічних побічних дій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних реакцій. За отриманими даними, такі реакції є загально оборотними у разі припинення лікування препаратом.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не виявлено збільшення кількості уроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір у період вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати таблетки ацикловіру потрібно тоді, коли потенційна користь 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 0,6-4,1 % від відповідного рівня ацикловіру у плазмі крові. Потенційно грудна дитина може засвоїти ацикловір у дозі до 0,3 мг/кг маси тіла на добу. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, слід з обережністю з урахуванням співвідношення ризик/користь.

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

При вирішенні питання щодо можливості керування автомобілем або 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.

Таблетку слід приймати цілою, запиваючи водою. При застосуванні високих доз ацикловіру слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу.

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

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

Для деяких хворих з імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) чи для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Лікування слід розпочинати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку 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 із нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки ацикловіру у дозі 200 мг приймати 4 рази на добу з 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 таблетованого ацикловіру до 200 мг, які 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 слід періодично переривати з інтервалом 6-12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу.

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунодефіцитом таблетки ацикловіру у дозі 200 мг слід приймати 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом. У хворих зі значним імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактичного застосування визначається тривалістю періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами вітряної віспи та оперізувального герпесу, слід приймати таблетки ацикловіру у дозі 800 мг 5 разів на добу з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування має тривати 7 діб.

У хворих із тяжким імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику краще застосовувати внутрішньовенне введення.

Лікування слід 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, у дітей віком від 2 років з імунодефіцитом можна застосовувати такі ж самі дози, як для дорослих.

Для лікування вітряної віспи дітям віком від 6 років призначати 800 мг ацикловіру 4 рази на добу, дітям віком від 2 до 6 років можна застосовувати 400 мг ацикловіру 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

Більш точно дозу препарату можна розрахувати за масою тіла дитини – 20 мг/кг маси тіла на добу (не перевищувати 800 мг) ацикловіру, розподілену на 4 прийоми.

Спеціальних даних щодо застосування ацикловіру 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 хворих літнього віку і дозу препарату для них необхідно 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, у хворих із нирковою недостатністю рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте хворим 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), 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 хворим 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 ацикловіру застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Були випадки випадкового внутрішнього прийому пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом декількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

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

Лікування: хворий повинен бути ретельно обстежений для виявлення симптомів інтоксикації. Рекомендується промивання шлунка, симптоматичне лікування. У зв'язку з тим, що рівень ацикловіру у крові добре елімінується за допомогою гемодіалізу, його слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Побічні дії, відомості про які наведені нижче, класифіковані наступним чином.

З боку крові і лімфатичної системи.

Анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи.

Анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи.

Головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищезазначені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай виникають при застосуванні для лікування хворих із нирковою недостатністю або іншими факторами ризику.

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки.

Задишка.

З боку гастроентерологічної системи.

Нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи.

Оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Свербіж, висипання (включаючи світлочутливість), кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і лікарських засобів, які застосовує пацієнт, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було. Ангіоневротичний набряк.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Збільшення рівня сечовини та креатиніну крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

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

Загальні розлади.

Підвищена втомлюваність, гарячка.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.