

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ацикловір-фармак

(ACICLOVIR-FARMAK)

Склад:

діюча речовина: aciclovir;

1 таблетка містить ацикловіру в перерахуванні на 100 % речовину 200 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, поліетиленгліколь 4000, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору з плоскою поверхнею, рискою і фаскою.

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* щодо вірусу герпесу людини, що включає вірус простого герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір виявляє 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-Барр та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як

субстрат, тому токсична дія щодо клітин організму-господаря мінімальна. Проте тимідинкіназа, закодowana у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна-Барр, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру – аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можливе зменшення чутливості окремих штамів вірусу, які не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження вірусної тимідинкінази та ДНК. *In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування менш чутливих штамів. Взаємозалежність між чутливістю окремих вірусів простого герпесу *in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з'ясована.

Фармакокінетика.

Ацикловір лише частково абсорбується в кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) у плазмі після прийому дози 200 мг з 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), відповідно рівень у плазмі (C_{ssmin}) буде 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). Відповідні рівні C_{ssmax} 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 рівні C_{ssmin} – 2,7 мкмоль (0,6 мкг/мл) та 4 мкмоль (0,9 мкг/мл).

У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 години. Більшість препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру суттєво вищий за кліренс креатиніну, що вказує на те, що виведення препарату нирками здійснюється шляхом не лише гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру, який може бути визначений у сечі, і становить приблизно 10-15 % застосованої дози. Якщо ацикловір застосовують через 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 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 у плазмі. Рівень зв'язування з білками плазми 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 рецидивний 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 виявлено.

Ацикловір виділяється головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та збільшують AUC. При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні хворих після трансплантації органів, мофетилу мікофенолатом, 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 5 чоловік вказує на те, що супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введенного теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендується вимірювати концентрацію в плазмі теофіліну при одночасному застосуванні ацикловіру.

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 ймовірність 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 дій, тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних дій. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування

препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

Тривалі або повторні курси лікування ацикловіром осіб з дуже ослабленим імунітетом можуть призвести до виділення вірусних штамів зі зниженою чутливістю, які можуть не відповідати на тривале лікування ацикловіром.

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 недостатні для того, щоб зробити висновок, що лікування ацикловіром знижує частоту ускладнень, пов'язаних із 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 препарату Ацикловір-Фармак. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували цей препарат під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати Ацикловір-Фармак, таблетки, потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір виявляється у грудному молоці 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. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, потрібно з обережністю, враховуючи співвідношення ризик/користь.

Фертильність.

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

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем і іншими механізмами слід враховувати 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-якого негативного впливу.

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 Ацикловір-Фармак у 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 з тяжким імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати форму препарату для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку рецидивного герпесу краще починати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

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

Хворим з нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Ацикловір-Фармак призначають у дозі 200 мг 4 рази на добу із 6-годинним інтервалом.

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

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого препарату Ацикловір-Фармак до 200 мг, які приймають 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 препарату Ацикловір-Фармак 800 мг.

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

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хворим з імунodefіцитом таблетки Ацикловір-Фармак у дозі 200 мг приймати 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом.

Для хворих зі значним імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати форму препарату 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, приймати таблетки Ацикловір-Фармак у дозі 800 мг 5 разів на добу із 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 починати якомога раніше після початку захворювання, результат буде кращий, якщо лікування почати відразу ж після появи висипань.

Діти

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

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначають 800 мг препарату Ацикловір-Фармак 4 рази на добу, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг препарату Ацикловір-Фармак 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, розподілену на 4 прийоми).

Спеціальних даних щодо застосування препарату Ацикловір-Фармак 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 застосовують.

Пацієнти літнього віку

Слід враховувати можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. «Ниркова недостатність»). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму у пацієнтів літнього віку, які отримують високі дози препарату Ацикловір-Фармак.

Ниркова недостатність

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

При застосуванні препарату з метою профілактики та лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з нирковою недостатністю рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте для хворих з 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 з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну в межах 10-25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно 8 годин.

Діти.

Таблетки Ацикловір-Фармак застосовують дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується зі шлункового-кишкового тракту. Були випадки ненавмисного 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.

Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки рівень ацикловіру в крові добре виводиться за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Побічні дії, відомості про які наведено нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою їх виникнення. Категорії частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

З боку крові і 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 іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки

Рідко: задишка.

З боку гастроентерологічної системи

Часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів.

Дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість).

Нечасто: кропив'янка, прискорене дифузне випадіння волосся. Оскільки випадіння волосся може бути пов'язане з великою кількістю хвороб і застосовуваних ліків, 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 кристалуриєю.

Загальні розлади

Часто: втомлюваність, гарячка.

Термін придатності.

5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

