

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АЦИКЛОВІР-АСТРАФАРМ

(ACICLOVIR-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: aciclovir

1 таблетка містить ацикловіру 200мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); повідон; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Ацикловір.
Код АТС J05A B01.

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 із імунodefіцитом.
- Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Противопоказання.

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

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-Астрафарм 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) чи для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

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

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

У хворих з нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Ацикловір-Астрафарм в дозі 200 мг приймають 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом. Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати 400 мг препарату 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого препарату Ацикловір-Астрафарм до 200 мг, яку 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 Ацикловіру-Астрафарм 800 мг.

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

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

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

Тривалість профілактики залежить від тривалості періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами вітряної віспи а оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки Ацикловір-Астрафарм у дозі 800 мг 5 разів на добу з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 діб.

Хворим з тяжким імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або хворимі 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, 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 ацикловіру 4 рази на добу, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг ацикловіру 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

Більш точно дозу препарату можна розрахувати за масою тіла дитини – 20 мг/кг маси тіла на добу (не перевищувати 800 мг), яку розподіляють 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 застосовують.

Пацієнти літнього віку

Слід мати на увазі 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.

Ниркова недостатність

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

При профілактиці та лікуванні 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 < 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 < 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.

Побічні реакції.

З боку системи крові: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома. Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай виникають при застосуванні хворим із нирковою недостатністю або іншими факторами ризику.

З боку дихальної системи: задишка.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри: 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 сечовидільної системи: збільшення рівня сечовини та креатиніну крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

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

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, гарячка.

Передозування.

Симптоми: при випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом кількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування: хворого потрібно ретельно обстежити 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір у період вагітності. 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. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, слід з обережністю, з урахуванням співвідношення ризик/користь.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не застосовують дітям до 2 років.

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 ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може бути необхідним зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних дій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних реакцій. За отриманими даними, такі реакції є загалом 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.

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем і 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-якого негативного впливу.

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.

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 можливі 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.

Застосування ацикловіру разом з антиретровірусними препаратами зменшує летальність хворих із розвинутою стадією ВІЛ-інфекції, а також, за умови попереднього застосування протягом 1 місяця ацикловіру для внутрішньовенного введення, зменшує летальність хворих після трансплантації кісткового мозку.

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), а рівень у плазмі крові ($C_{ss\ min}$) – 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 відповідні $C_{ss\ min}$ 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, який може бути визначений у сечі, і становить приблизно 10-15 % застосованої дози. Якщо ацикловір застосовується 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 період напіввиведення становить 19,5 години. Середній період 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 % 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею та рискою з одного боку.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження.

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.