

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ГЕВІРАН (HEVIRAN)

### **Склад:**

*діюча речовина:* ацикловір;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг, 400 мг або 800 мг ацикловіру;

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

оболонка: гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування.

Код АТС J05A B01.

### **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 імунодефіцитом.
- Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicellazoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

#### **Противоказання.**

Гевіран не можна призначати хворим з підвищеною чутливістю до ацикловіру, валацикловіру або інших складових 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 Гевірану в дозі 200 мг 5 разів на день 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 імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) чи для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу препарату для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку рецидивного герпесу найкраще 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 Гевірану в дозі 200 мг призначають 4 рази на день з 6-годинним інтервалом.

Для зручності пацієнти можуть приймати 400 мг Гевірану 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого Гевірану 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 Гевірану 800 мг.

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

##### Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хворим з імунодефіцитом таблетки Гевірану в 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 застосувати відповідну дозу 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, потрібно приймати таблетки Гевірану у дозі 800 мг 5 разів на день з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 днів.

Хворим з тяжким імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) або хворим зі зниженою абсорбцією у кишечнику краще застосовувати відповідний препарат для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку захворювання, результат буде кращий, якщо лікування почати відразу ж після появи висипів.

#### Діти

Для лікування та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дітям 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 Гевірану 4 рази на день, дітям віком від 2 до 6 років призначають 400 мг Гевірану 4 рази на день. 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) Гевірану, розподілену на 4 прийоми.

Спеціальних даних щодо застосування Гевірану 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 цю лікарську форму препарату не застосовують.

#### Пацієнти літнього віку

Слід мати на увазі можливе порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. «Пацієнти з нирковою недостатністю»). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

Гевіран 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 менше 10 мл/хв) рекомендується встановити дозу 200 мг 2 рази на день з інтервалом приблизно 12 год.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicellazoster* (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 год.

#### **Побічні реакції.**

*Кров і лімфатична система:* анемія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія.

*Розлади імунної системи:* анафілактичні реакції.

*Психічні розлади та порушення нервової системи:* головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, конвульсії, сонливість, енцефалопатія, кома.

Ці симптоми зазвичай є скороминущими і виникають переважно у хворих з порушенням функції нирок або іншими сприятливими факторами.

*Розлади дихальної системи, торакальні та загруднинні порушення:* задуха.

*Гастроентерологічна система:* нудота, блювання, діарея, біль у животі.

**Гепатобіліарна система:** тимчасове зростання рівня білірубіну та підвищення активності печінкових трансаміназ у крові, гепатит, жовтяниця.

**Дерматологічні розлади:** свербіж, висипання (також підвищена чутливість до світла), кропив'янка, прискорена генералізована алопеція. Оскільки причиною появи прискореної генералізованої алопеції може бути багато захворювань і застосування різних лікарських засобів, її виникнення під час прийому ацикловіру не є визначеним, ангіоневротичний набряк.

**Розлади роботи нирок та сечовиділення:** підвищення рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути пов'язаний з нирковою недостатністю та кристалурією.

Слід контролювати стан гідратації хворого. Порушення роботи нирок зазвичай швидко зникають після поповнення рівня рідини в організмі пацієнта та/або зниження дози або скасування препарату. У виняткових випадках може з'явитися гостра ниркова недостатність.

**Загальні розлади:** втома, підвищення температури тіла.

### **Передозування.**

**Симптоми:** ацикловір частково всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Одноразовий прийом до 20 г ацикловіру зазвичай не викликає появи симптомів отруєння. В окремих випадках передозування ацикловіру для перорального прийому протягом 7 днів спостерігалися симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) і нервової системи (головний біль, сплутаність свідомості). Неврологічні симптоми, такі як сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома, описані також при передозуванні препарату в ін'єкційній формі.

**Лікування:** слід спостерігати за пацієнтом щодо появи симптомів отруєння. Лікування симптоматичне. Гемодіаліз прискорює виведення ацикловіру з крові і його можна застосовувати у разі появи симптомів передозування.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

У постмаркетингових дослідженнях лікарських засобів, що містять ацикловір, повідомлялось про випадки застосування ацикловіру вагітним жінкам та появи у них розладів. За результатами цих досліджень, підвищення частоти аномалій розвитку немовлят, матері яких приймали ацикловір, порівняно із загальною популяцією не виявлено. Причинно-наслідкового зв'язку між прийомом ацикловіру вагітними жінками та виникненням вроджених вад розвитку у немовлят не визначено.

Призначати ацикловір вагітним жінкам слід лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Призначати препарат жінкам у період годування груддю слід з особливою обережністю, з урахуванням ризику для дитини.

**Діти.** Дітям віком до 2 років цю форму препарату не застосовувати.

### **Особливості застосування.**

Ацикловір виводиться з організму із сечею, тому хворим з нирковою недостатністю дозу препарату слід зменшити. Слід враховувати в осіб літнього віку можливе порушення функції нирок, для таких пацієнтів може потребуватися зниження дози лікарського засобу. Особи літнього віку та хворі з нирковою недостатністю належать до групи підвищеного ризику появи побічної дії з боку нервової системи, тому за пацієнтами цієї категорії слід ретельно спостерігати. Симптоми з боку нервової системи зазвичай зникали після припинення прийому препарату.

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

### **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.

Дослідження щодо впливу лікарського засобу Гевіран на здатність керувати транспортними засобами та управляти механізмами не проводилися. Враховуючи можливе виникнення побічних дій, слід бути обережним при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Клінічно значуща лікарська взаємодія не спостерігалася.

Ацикловір виводиться переважно у незмінній формі шляхом активного виведення в ниркових каналцях. Одночасно прийняті препарати, які трансформуються в організмі таким самим шляхом, можуть стати причиною підвищення концентрації ацикловіру у плазмі крові. Пробенецид і циметидин збільшують площу під кривою (AUC) ацикловіру і знижують його нирковий кліренс. Подібне зростання в плазмі крові рівня ацикловіру та неактивного метаболіту – мікофеноляту мофетилу, імунодепресивного препарату, який застосовують пацієнтам після пересадки органів – спостерігалось при одночасному прийомі цих лікарських засобів. Проте, враховуючи широкий терапевтичний діапазон ацикловіру, потреби у зміні дози немає.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду, який *in vitro* та *in vivo* пригнічує реплікацію патогенних для людини вірусів групи *Herpes: Herpes simplex* (HSV) I і II типу та вірус *Varicella-Zoster* (VZV).

Дія ацикловіру з гальмування реплікації зазначених вірусів є дуже вибірковою. У незаражених клітинах ацикловір не використовується субстратом ендогенної тимідинкінази (ТК), тому токсична дія на клітини ссавців є незначною. Проте ТК вірусного походження, кодована вірусами HSV і VZV, фосфорилує ацикловір до похідного монофосфату (аналог нуклеозиду), який потім фосфорилується за участю клітинних ферментів до ди- і трифосфата ацикловіру. Трифосфата ацикловір є субстратом для вірусної ДНК-полімерази, яка вбудовує його у вірусну ДНК, завершуючи таким чином синтез ланцюга вірусної ДНК і пригнічує його реплікацію.

Тривале застосування ацикловіру або повторні курси лікування хворих з вираженим імунодефіцитом можуть спричинити появу штамів вірусу, резистентних до ацикловіру. У більшості виділених штамів зі зниженою чутливістю виявляється певний дефіцит ТК, але також описані штами зі зміненою вірусною ТК або ДНК-полімеразою. У дослідженнях *in vitro* також виявлена здатність до утворення штамів HSV зі зниженою чутливістю. Залежність між чутливістю вірусу герпесу до ацикловіру, визначеною *in vitro*, та клінічною відповіддю на лікування є невідомою.

#### *Фармакокінетика.*

Ацикловір частково всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У рівноважному стані середня максимальна концентрація ( $C_{SSmax}$ ) після прийому препарату у дозі 200 мг кожні 4 години складає 3,1 мкмоль/л (0,7 мкг/мл), а відповідна мінімальна концентрація ( $C_{SSmin}$ ) складає 1,8 мкмоль/л (0,4 мкг/мл). Після прийому препарату у дозах 400 мг і 800 мг кожні 4 години  $C_{SSmax}$  відповідно складає 5,3 мкмоль/л (1,2 мкг/мл) і 8 мкмоль/л (1,8 мкг/мл), а  $C_{SSmin}$  – 2,7 мкмоль/л (0,6 мкг/мл) і 4 мкмоль/л (0,9 мкг/мл). Після внутрішньовенного введення ацикловіру дорослим період напіввиведення з плазми крові складає приблизно 2,9 години. Більшість препарату виводиться із сечею у незміненому вигляді. Нирковий кліренс ацикловіру значно вищий порівняно з кліренсом креатиніну, що вказує на участь каналцевої секреції при наявності клубочкової фільтрації у виведенні препарату із сечею. Найбільш значущим метаболітом ацикловіру є 9-карбоксиметоксиметилгуанін, який виводиться із сечею в кількості близько 10-15 % уведеної дози.

Прийом 1 г пробенециду за 60 хвилин до введення ацикловіру подовжує період напіввиведення ацикловіру на 18 %, а площа поверхні під кривою концентрація/час у плазмі крові збільшується на 40 %. У дорослих середня максимальна концентрація ( $C_{SSmax}$ ) після односторонньої внутрішньовенної інфузії ацикловіру в дозах 2,5 мг/кг м.т., 5 мг/кг м.т. і 10 мг/кг м.т. складала 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл) і 92 мкмоль (20,7 мкг/мл). Концентрація  $C_{SSmin}$  через 7 годин складала 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл) і 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл). Коли дітям віком від 1 року замість дози з розрахунку 5 мг/кг м.т. ввели дозу 250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, а замість дози 10 мг/кг м.т. призначили дозу 500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, значення концентрації  $C_{SSmax}$  і  $C_{SSmin}$  були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. У новонароджених і немовлят віком до 3 місяців, яким вводили ацикловір у дозах 10 мг/кг м.т. кожні 8 годин шляхом односторонньої внутрішньовенної інфузії,  $C_{SSmax}$  складала 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл),

$a C_{SSmin} - 10,1$  мкмоль (2,3мкг/мл).

Період напіввиведення лікарського засобу з плазми складає 3,8 години.

У пацієнтів літнього віку загальний кліренс ацикловіру зменшується з кліренсом креатиніну, хоча зміни періоду напіввиведення препарату з плазми є незначними.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній період напіввиведення ацикловіру складає 19,5 години. Середній період напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу складає 5,7 години. Концентрація препарату у плазмі крові під час діалізу зменшується на 60 %.

Концентрація ацикловіру у спинномозковій рідині складає приблизно 50 % рівня у плазмі крові.

Зв'язування ацикловіру з білками плазми є незначним (9-33 %), тому конкурентного витіснення ацикловіру з місця зв'язування іншими препаратами не спостерігається.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

таблетки по 200 мг і 400 мг: білого кольору, круглі, двоопуклі.

таблетки по 800 мг: білого кольору, довгасті, двоопуклі, з лінією поділу.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А., Польща /  
Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland.

**Місцезнаходження.** вул. Пельплиньська 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща /  
19 Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.