

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ГЕРПЕВІР® (HERPEVIR®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить ацикловіру в перерахуванні на 100% речовину 200 мг або 400 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 200 мг: білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з фаскою;

таблетки по 400 мг: білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з фаскою і рисою.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні 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* відносно 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 в 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 – 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. Зв'язок між чутливістю окремих вірусів простого герпесу *in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з'ясований.

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 з 4-годинним інтервалом становлять 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) та 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) та еквівалентні рівні C_{ssmin} 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 год. Більшість препарату виводиться в 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, 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” збільшуються на 18% і 40% відповідно.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий рівень напіввиведення становить 19,5 год. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 год. 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 ліками 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 імунодефіцитом.
- 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 каналцевої секреції, тому будь-які препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою «концентрація/час». При одночасному застосуванні з імуносупресантами хворим після трансплантації органів також підвищується в плазмі рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим з 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 може потребуватися зменшення дози. 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати таблетки Герпевіру потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для матері перевищує можливий ризик для

плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на день ацикловір проникає у грудне молоко в концентраціях, що становлять 0,6-4,1% від відповідного 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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-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 Герпевіру 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 застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку 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 Герпевіру в дозі 200 мг приймають 4 рази на день з 6-годинним інтервалом.

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

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

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію препаратом Герпевір® 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 Герпевіру 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 у 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 та оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки Герпевіру у дозі 800 мг 5 разів на день з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 днів.

Хворим з тяжким імунodefіцитом (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.

Пацієнти літнього віку. Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. розділ *Ниркова недостатність*). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Ниркова недостатність. Герпевір® 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 *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 год.

Діти. Таблетки Герпевір® застосовують дітям віком від 2 років.

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

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначають 800 мг Герпевіру 4 рази на день, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг Герпевіру 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) Герпевіру, розподілену на 4 прийоми.

Спеціальних даних щодо застосування Герпевіру 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.

Передозування.

Симптоми. Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Випадковий прийом пацієнтами до 20 г ацикловіру внутрішньо не спричиняв 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, як наслідок, 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 ацикловір добре елімінується за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Кров і лімфатична система: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

Імунна система: анафілаксія.

Психічні та розлади з боку 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

звичайно виникають у хворих з нирковою недостатністю або іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Респіраторна система та органи грудної клітки: задишка.

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

Гепатобіліарна система: оборотне підвищення рівня білірубину та печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість), кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язане з великою кількістю хвороб і ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Ангіоневротичний набряк.

Нирки та сечовидільна система: збільшення рівня сечовини та креатиніну крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках. Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади: стомлюваність, гарячка.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 400 мг № 10 у блістері, 1 блістер у пачці.

Таблетки по 200 мг № 10 у блістері, 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.