

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЗОВІРАКС[®]
(ZOVIRAX[®])

Склад:

діюча речовина: ацикловір,
1 флакон містить ацикловіру 250 мг;
допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Код АТС J05A B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунodefіцитом та тяжкого генітального герпесу у хворих без імунodefіциту.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунodefіцитом.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*

Лікування герпетичного енцефаліту

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у новонароджених.

Противоказання.

Гіперчутливість до ацикловіру, валацикловіру або до інших компонентів препарату в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години.

Курс лікування Зовіраксом для внутрішньовенного введення звичайно триває 5 днів, але він може бути змінений залежно від стану пацієнта та відповідної реакції на терапію. Лікування герпетичного енцефаліту триває звичайно 10 днів. Лікування інфекцій у новонароджених, спричинених вірусом простого герпесу, триває звичайно 14 днів при ураженні шкіри та слизових оболонок та 21 день – при дисемінації та ураженні центральної нервової системи.

Тривалість профілактичного застосування Зовіраксу для внутрішньовенного введення визначається тривалістю періоду ризику інфікування.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*; Зовіракс для внутрішньовенного введення потрібно призначати в дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*; у хворих з імунodefіцитом або хворих на герпетичний енцефаліт Зовіракс для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Пацієнтам, хворим на ожиріння, слід призначати дозу з розрахунку на ідеальну, а не на реальну масу тіла.

Діти

Дози для дітей віком від 3 місяців до 12 років розраховуються на одиницю поверхні тіла.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*; Зовіракс для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 250 мг/м² поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*; у дітей з імунodefіцитом або з герпетичним енцефалітом Зовіракс для внутрішньовенного введення призначають у дозі 500 мг/м² поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Дози Зовіраксу для внутрішньовенного введення новонародженим та немовлям віком до 3 місяців підраховуються на основі маси тіла дитини.

Рекомендований режим лікування для немовлят з інфекцією, спричиненою вірусом простого герпесу, є 20 мг/кг/маси тіла кожні 8 годин протягом 21 днів при десимінованій формі та ураженні центральної нервової системи або 14 днів при захворюванні, що обмежується шкірою та слизовими оболонками.

Дітям та немовлятам з порушенням функції нирок дозу слід модифікувати відповідно до ступеню порушення цієї функції (див. Хворі на ниркову недостатність).

Хворі літнього віку

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату потрібно відповідно змінити (див. Хворі на ниркову недостатність). Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Хворі на ниркову недостатність

Внутрішньовенно Зовіракс потрібно з обережністю застосовувати для лікування хворих на ниркову недостатність. Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Нижчезазначені зміни в дозуванні необхідно зробити залежно від показників кліренсу креатиніну.

Дорослі:

Кліренс креатиніну	Рекомендоване дозування
25 – 50 мл/хв	5-10 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10 – 25 мл/хв	5-10 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв	Для хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або на гемодіалізі, 2,5-5 мг/кг кожні 24 години

Діти:

Кліренс креатиніну	Рекомендоване дозування
25 – 50 мл/хв/1,73 м ²	250-500 мг/кг/м ² поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10 – 25 мл/хв/1,73 м ²	250-500 мг/кг/м ² поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв /1,73 м ²	Для хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі, 125-250 мг/кг/м ² поверхні тіла або 10 мг/кг маси тіла кожні 24 години.

Спосіб введення

Необхідну дозу Зовіраксу вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години незалежно від дози, що вводиться.

Спочатку вміст флакона Зовіраксу для внутрішньовенного введення потрібно розчинити у відповідному об'ємі води для ін'єкцій або в 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій. Для одержання розчину, 1 мл якого буде містити 25 мг ацикловіру, 250 мг препарату розчиняють у 10 мл рідини.

Після додавання рідини слід злегка струснути флакон, поки його вміст повністю не розчиниться.

Для отримання розчину для внутрішньовенного введення приготований, як зазначено вище, розчин далі розводять до одержання концентрації не більше як 5 мг/мл (0,5 %): розчин, що утворився після розчинення 250 мг ацикловіру у 10 мл води для ін'єкцій (або 0,9 % розчині натрію хлориду), додається до обраного розчину для інфузій, як буде зазначено нижче.

Для дітей та немовлят, коли необхідно звести до мінімуму об'єм рідини, що вводиться, рекомендується, щоб 4 мл розведеного розчину (100 мг ацикловіру) додавались до 20 мл рідини для інфузій.

Для дорослих рекомендований об'єм рідини для інфузій повинен бути не менше 100 мл, навіть якщо концентрація ацикловіру буде нижчою за 0,5 %. Тому 100 мл рідини для інфузій необхідно використати для введення Зовіраксу у дозах 250 мг та 500 мг (10 або 20 мл розведеного розчину). При необхідності застосування більших доз препарату (500 – 1000 мг ацикловіру) об'єм рідини для інфузій потрібно збільшити до 200 мл.

Після розчинення, як рекомендовано вище, Зовіракс для внутрішньовенного введення сумісний з нижчезазначеними рідинами для приготування інфузійних розчинів та зберігає стабільність протягом 12 годин при кімнатній температурі (15 °C-25 °C):

- 0,45 % або 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 0,18 % розчин натрію хлориду та 4 % розчин глюкози;
- 0,45 % розчин натрію хлориду та 2,5 % розчин глюкози;
- розчин Хартмана.

При приготуванні розчинів для внутрішньовенних інфузій, як зазначено вище, утворюється концентрація ацикловіру не більше, як 0,5 %.

У зв'язку з тим, що Зовіракс для внутрішньовенного введення не містить будь-яких антимікробних консервантів, розчинення та розведення препарату потрібно проводити в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням.

Якщо з'являється помутніння або кристалізація, такі розчини непридатні для застосування і знищуються.

Побічні реакції.

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

Кров і лімфатична система

Не часто: зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

Імунна система

Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи

Дуже рідко: головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оберненими і зазвичай спостерігаються при застосуванні для лікування хворих на ниркову недостатність та з іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Серцево-судинна система

Часто: флебіт.

Респіраторна система та органи грудної клітки

Дуже рідко: задишка.

Гастроентерологічна система

Часто: нудота, блювання.

Дуже рідко: діарея, біль у животі.

Гепатобіліарна система

Часто: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів.

Дуже рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну, жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Часто: свербіж, кропив'янка, висипання (включаючи світлочутливість).

Не часто: прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк.

Нирки та сечовидільна система

Часто: збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові.

Це може бути пов'язано з порушенням водно-електролітного обміну. Для того щоб уникнути цього ефекту, препарат не слід вводити шляхом внутрішньовенного болюсу, а лише шляхом повільної інфузії тривалістю не менше 1 години.

Дуже рідко: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Потрібно підтримувати адекватну гідратацію цих хворих. Порушення функції нирок, як правило, швидко минає після регідратаційної терапії та/або зменшення дози або повної відміни препарату. Розвиток гострої ниркової недостатності, однак, може спостерігатись у виняткових випадках.

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

Загальні розлади

Дуже рідко: стомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

Тяжкі місцеві запальні реакції спостерігаються при внутрішньовенному введенні Зовіраксу, коли він через необережність потрапляє в навколосудинні тканини.

Передозування.

При передозуванні ацикловіру шляхом внутрішньовенного введення підвищується рівень сироваткового креатиніну, азоту сечовини крові і, відповідно, з'являється ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома. Ацикловір дуже добре елімінується з крові за допомогою гемодіалізу, тому цей метод можна успішно застосовувати при лікуванні передозування препарату.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

У післяреєстраційному реєстрі нагляду за вагітними задокументовано результати застосування вагітним різних фармацевтичних форм Зовіраксу. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували Зовіракс під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати Зовіракс для інфузій потрібно лише у випадках, коли потенційна користь для матері від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода.

Призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, потрібно з урахуванням співвідношення ризик/користь для дитини.

Діти. Застосовують з народження.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим з нирковою недостатністю слід дозу зменшувати (див. «Дози та спосіб застосування»). У хворих літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів також можливе 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. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

У хворих, які отримують високі дози препарату внутрішньовенно, наприклад для лікування герпетичного енцефаліту, слід брати до уваги показники функції нирок, особливо у випадках дегідратації або наявності ниркової недостатності.

Розведений Зовіракс для внутрішньовенних інфузій має рН приблизно 11,0 і не повинен призначатися для перорального прийому.

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

Зовіракс для внутрішньовенного введення головним чином застосовується для лікування хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, тому звичайно інформація про вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не завжди є необхідною. Досліджень з вивчення впливу Зовіраксу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводилось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ацикловір головним чином виділяється в незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які ліки, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі.

Пробеніцид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та збільшують площу під кривою концентрація/час, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

У пацієнтів, які одночасно лікуються Зовіраксом для внутрішньовенного введення та іншими препаратами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе потенційне збільшення в плазмі концентрації одного або обох препаратів чи їх метаболітів. При одночасному застосуванні з імуносупресантами при лікуванні хворих після трансплантації органів також підвищується в плазмі рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату.

Обережність (з контролем функції нирок) потрібна також при призначенні Зовіраксу для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з високою активністю *in vitro* та *in vivo* проти вірусів герпесу, що включають вірус простого герпесу I та II типів, вірус *Varicella zoster*, вірус Епштейна-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність відносно вірусу простого герпесу I типу, далі, за зменшенням активності, відносно вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicellazoster*, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна-Барра високоселективна. Фермент тимідинкіназа в нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому він має дуже низьку токсичність відносно клітин людини. Проте закодована у вищезазначених вірусах тимідинкіназа перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру, аналог нуклеозиду, що далі перетворюється на дифосфат, потім на трифосфат. Ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою та затримує реплікацію вірусної ДНК.

При тривалих чи повторних курсах лікування тяжкохворих зі зниженим імунітетом можуть виникати випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, які можуть не відповідати на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження тимідинкінази та ДНК-полімерази. *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. У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 год. Більшість препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру істотно вищий за кліренс креатиніну, який вказує на те, що виведення препарату здійснюється нирками не лише шляхом гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції. 9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру і становить приблизно 10-15% кількості, що виводиться з сечею. Якщо ацикловір застосовують через годину після прийняття 1 грама пробеніциду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація/час збільшуються на 18 % та 40 %, відповідно.

У дорослих середні рівні максимальної концентрації у плазмі при стаціонарному стані ацикловіру (C_{ssmax}) після 1-годинної інфузії 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг та 15 мг/кг становлять 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) та 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) відповідно. Відповідні рівні мінімальної концентрації у плазмі при стаціонарному стані ацикловіру (C_{ssmin}) через 7 год були 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) та 8,8 мкмоль (2 мкг/мл). У дітей віком від 1 року аналогічні рівні C_{ssmax} та C_{ssmin} спостерігалися, коли дозу 250 мг/м² було замінено на 5 мг/кг, а дозу 500 мг/м² замінено на 10 мг/кг.

У новонароджених та дітей віком до 3 місяців, яких лікували внутрішньовенним введенням 10 мг/кг протягом 1 години з інтервалом 8 годин, C_{ssmax} була 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл) та C_{ssmin} була 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Кінцевий рівень напіввиведення у цих хворих був 3,8 год. У людей літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно до віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення.

У хворих на хронічну ниркову недостатність 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 в плазмі. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (9-33%) і не змінюється при взаємодії з іншими ліками.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватого кольору порошок, при розведенні водою для ін'єкцій швидко утворюється вільний від часток розчин.

Несумісність. Даних немає.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Готовий розчин не заморожувати.

Упаковка. Ліофілізат у скляних флаконах. По 5 флаконів у контурній картонній упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А. (Італія).
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A (Italy)

Адреса. GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana 90, (loc. San Polo) – 43056 Torrile (Parma), Italy.
ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А.
Страда Провінсіаль Асолана 90, (район Сан Поло) – 43056 Торріле (Парма),
Італія.