



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
АЦИКЛОВИР

Торговое название: Ацикловир.

Международное непатентованное название: Ацикловир. Aciclovir.

Форма выпуска: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 250 мг, 500 мг и 1000 мг.

Состав на один флакон/бутылку:

активное вещество: ацикловир (в виде натриевой соли) - 250 мг, 500 мг и 1000 мг.

Описание: пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, уплотненная в таблетку.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Код ATC: J05AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ацикловир – это синтетический аналог пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* вирусы герпеса человека, включая вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ, Varicella zoster virus), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) и цитомегаловирус (ЦМВ). В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении ВПГ-1, далее в порядке убывания активности следуют: ВПГ-2, ВЗВ, ЭБВ и ЦМВ.

Действие ацикловира на вирусы герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ, ЭБВ, ЦМВ) имеет высокоизбирательный характер. Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому ацикловир малотоксичен для клеток млекопитающих. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами ВПГ, ВЗВ, ЭБВ и ЦМВ, превращает ацикловир в ацикловирмонофосфат – аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловиртрифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к появлению резистентных штаммов, поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным. У большинства выделенных штаммов со сниженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие ацикловира на штаммы ВПГ *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена

корреляция между чувствительностью штаммов ВПГ к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

У взрослых максимальные равновесные концентрации (C_{ssmax}) ацикловира после одночасовой инфузии в дозе 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляли 22,7 мкмоль/л (5,1 мкг/мл); 43,6 мкмоль/л (9,8 мкг/мл); 92 мкмоль/л (20,7 мкг/мл) и 105 мкмоль/л (23,6 мкг/мл) соответственно. Минимальные равновесные концентрации ацикловира в плазме (C_{ssmin}) через 7 ч после инфузий соответственно равнялись 2,2 мкмоль/л (0,5 мкг/мл); 3,1 мкмоль/л (0,7 мкг/мл); 10,2 мкмоль/л (2,3 мкг/мл) и 8,8 мкмоль/л (2,0 мкг/мл). У детей старше 1 года сопоставимые C_{ssmax} и C_{ssmin} наблюдались при введении в дозе 250 мг/м² эквивалентно 5 мг/кг (доза для взрослых) и в дозе 500 мг/м² эквивалентно 10 мг/кг (доза для взрослых). У новорожденных (от 0 до 3 месяцев), которым ацикловир вводился в виде инфузий в дозе 10 мг/кг в течение более одного часа каждые 8 ч, C_{ssmax} составляла 61,2 мкмоль/л (13,8 мкг/мл), а C_{ssmin} – 10,1 мкмоль/л (2,3 мкг/мл).

Распределение

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50% от его концентрации в плазме.

С белками плазмы крови ацикловир связывается в незначительной степени (9-33%), поэтому лекарственные взаимодействия вследствие вытеснения из участков связывания с белками плазмы маловероятны.

Выведение

У взрослых после внутривенного введения ацикловира период полувыведения из плазмы составляет около 2,9 ч. Большая часть ацикловира выводится почками в неизмененном виде. Почечный клиренс ацикловира значительно превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о выведении ацикловира посредством не только клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. Основным метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметоксиметилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10-15% от введенной дозы препарата. При назначении ацикловира через 1 ч после приема 1 г пробенецида период полувыведения ацикловира и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») увеличивались на 18 и 40%, соответственно.

Особые группы пациентов

Период полувыведения ацикловира у новорожденных составляет около 3,8 ч.

У пожилых людей клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно с уменьшением клиренса креатинина, однако период полувыведения ацикловира изменяется незначительно.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью период полувыведения ацикловира составлял в среднем 19,5 ч, при проведении гемодиализа средний период полувыведения ацикловира составлял 5,7 ч, а концентрация ацикловира в плазме снижалась приблизительно на 60%.

Показания к применению

- лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у лиц с иммунодефицитом;
- профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у лиц с иммунодефицитом;
- начальные проявления генитального герпеса у лиц без иммунодефицита;
- лечение энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса;
- лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у новорожденных и детей в возрасте от 3-х месяцев и старше;
- лечение инфекций, вызванных вирусом Varicella zoster.

Способ применения и дозы

Препарат применяют только в условиях стационара.

Взрослые

У пациентов с ожирением рекомендуются дозы, как у взрослых с нормальной массой тела.

Лечение инфекций, вызванных вирусами простого герпеса (ВПГ; за исключением герпетического энцефалита) и вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ)

Внутривенные инфузии в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

Лечение и профилактика инфекций, вызванных ВПГ, ВЗВ, и герпетического энцефалита у пациентов с иммунодефицитом

Внутривенные инфузии в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч при условии сохраненной функции почек.

Особые группы пациентов

Дети

Доза ацикловира для новорожденных и детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рассчитывается в зависимости от площади поверхности тела.

Для детей в возрасте от 3 месяцев и старше с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (исключая герпетический энцефалит) или вирусом Varicella zoster, рекомендуемая доза составляет 250 мг на квадратный метр площади поверхности тела каждые 8 ч, при условии сохраненной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом Varicella zoster и герпетического энцефалита у детей с иммунодефицитом назначают внутривенные инфузии ацикловира в дозе 500 мг на квадратный метр площади поверхности тела каждые 8 ч, при условии сохраненной функции почек.

Для новорожденных и детей до 3-х месячного возраста дозы ацикловира для внутривенных инфузий рассчитываются на основе массы тела.

Рекомендуемая доза лекарственного средства Ацикловир, порошок лиофилизованный для приготовления раствора для инфузий, для новорожденных с герпесом или с подозрением на него составляет 20 мг/кг массы тела внутривенно каждые 8 ч в течение 21 дня для диссеминированного поражения и поражения ЦНС, или в течение 14 дней в случае заболевания, ограниченного кожей и слизистыми оболочками.

Новорожденным и детям со сниженной функцией почек необходимо корректировать дозу в соответствии со степенью нарушения:

Клиренс креатинина	Дозировка
25-50 мл/мин/1,73 м ²	Рекомендованную дозу (250 или 500 мг/м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела) применять каждые 12 ч.
10-25 мл/мин/1,73 м ²	250 или 500 мг/м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 24 ч.
0 (анурия) – 10 мл/мин/1,73 м ²	Для пациентов, находящихся на непрерывном амбулаторном перitoneальном диализе, дозы, рекомендованные выше (250 или 500 мг/м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела), следует уменьшить вдвое и вводить каждые 24 ч и после диализа.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых клиренс ацикловира в организме снижается параллельно со снижением клиренса креатинина. У пожилых пациентов со сниженным клиренсом креатинина следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Внутривенные инфузии препарата Ацикловир должны назначаться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. Предложена следующая схема коррекции доз в зависимости от степени снижения клиренса креатинина:

Клиренс креатинина	Дозировка
25-50 мл/мин	5-10 мг/кг каждые 12 ч
10-25 мл/мин	5-10 мг/кг каждые 24 ч
0 (анурия) – 10 мл/мин	При непрерывном амбулаторном перitoneальном диализе 5-10 мг/кг каждые 12 ч. При гемодиализе 5-10 мг/кг каждые 24 ч и после диализа.

Курс лечения препаратом Ацикловир в виде внутривенных инфузий обычно составляет 5 дней, но может изменяться в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию. Продолжительность лечения герпетического энцефалита и инфекций ВПГ у новорожденных обычно составляет 10 дней.

Длительность профилактического применения препарата Ацикловир для внутривенных инфузий определяется продолжительностью периода, когда существует риск инфицирования.

Приготовление раствора и метод введения

Рекомендованная доза препарата Ацикловир должна вводиться в виде медленной внутривенной инфузии в течение 1 ч.

Для приготовления раствора препарата Ацикловир с содержанием в 1 мл полученного раствора 25 мг ацикловира используются растворы для разведения (вода для инъекций или раствор натрия хлорида для инъекций (0,9%)) в следующем объеме:

Количество Ацикловира, мг	Объем растворителя
250 мг	10 мл
500 мг	20 мл
1000 мг	40 мл

Рекомендованный объем раствора для разведения необходимо добавить во флакон или бутылку с порошком препарата Ацикловир, осторожно взболтать до тех пор, пока содержимое флакона или бутылки полностью не растворится.

После разведения раствор препарата Ацикловир может вводиться в виде внутривенных инфузий с помощью специального инфузионного насоса, регулирующего скорость введения препарата.

Возможен другой способ инфузионного введения, когда приготовленный раствор разбавляется далее до получения концентрации ацикловира, не превышающей 5 мг/мл (0,5%).

Для этого необходимо добавить приготовленный раствор к выбранному инфузионному раствору, который рекомендуется ниже, и хорошо взболтать до полного смешивания растворов.

Для детей и новорожденных, которым необходимо вводить минимальные объемы инфузий, рекомендуется добавлять 4 мл приготовленного раствора препарата Ацикловир (100 мг ацикловира) к 20 мл растворителя.

Для взрослых рекомендуется использовать инфузионные растворы в упаковках по 100 мл, даже если это даст концентрацию ацикловира существенно ниже 0,5%. Таким образом, один инфузионный раствор объемом 100 мл можно использовать для любой дозы ацикловира между 250 мг и 500 мг (10 и 20 мл разведенного раствора). Для доз между

500 и 1000 мг ацикловира должен быть использован еще один раствор для инфузий этого объема (100 мл).

Ацикловир совместим со следующими инфузионными растворами и остается при разведении ими стабильным в течение 12 ч при комнатной температуре (от 15 до 25°C):

- натрия хлорид для внутривенных инфузий (0,45% и 0,9%);
- натрия хлорид (0,18%) и декстроза (4%) для внутривенных инфузий;
- натрия хлорид (0,45%) и декстроза (2,5%) для внутривенных инфузий;
- раствор Хартмана.

При приготовлении раствора Ацикловир для инфузий, как указано выше, концентрация ацикловира составляет не более 0,5%.

Растворение и разведение должны проводиться полностью в асептических условиях непосредственно перед введением препарата. Неиспользованный раствор утилизируется. При помутнении раствора или выпадении кристаллов его следует уничтожить.

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – снижение гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилаксия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головная боль, головокружение, возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Вышеуказанные явления, как правило, обратимы и обычно отмечаются у пациентов с нарушениями функции почек и другими предрасполагающими факторами.

Нарушения со стороны сосудов: часто – флегматит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота; очень редко – диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – обратимое повышение активности печеночных ферментов; очень редко – обратимое повышение концентрации билирубина, желтуха, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд, крапивница, высыпания (включая светочувствительность); очень редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. Быстрое повышение концентрации мочевины и креатинина в крови предположительно связано с пиковыми уровнями в плазме и состоянием гидратации пациента. Во избежание этого эффекта препарат должен вводиться в виде медленной внутривенной инфузии в течение 1 ч. Очень редко – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность и боль в области почек.

Следует поддерживать адекватную гидратацию пациентов. Нарушение функции почек в период лечения препаратом Ацикловир обычно быстро купируется при регидратации пациентов и/или уменьшении дозы препарата или его отмене. Прогрессирование до острой почечной недостаточности происходит в исключительно редких случаях.

Боль в области почек может быть связана с почечной недостаточностью или кристаллурией.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко: усталость, лихорадка, местные воспалительные реакции.

Тяжелые местные воспалительные реакции, иногда приводящие к повреждению кожи,

наблюдались в случае непреднамеренного введения препарата во внеклеточные ткани.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру.

С осторожностью:

- при дегидратации, почечной недостаточности, неврологических нарушениях, в период развития реакций на цитотоксические препараты (при их внутривенном введении) и при наличии таковых в анамнезе, электролитных нарушениях, тяжелой гипоксии, при беременности и в период лактации.
- с особой осторожностью следует сочетать препарат (необходимо наблюдение за функцией почек) с препаратами, нарушающими функцию почек (например, циклоспорин, таクロимус).
- сочетанное применение ацикловира и миофенолата мофетила (иммунодепрессивного препарата), применяющегося при трансплантации органов, приводит к повышению в крови концентрации ацикловира и неактивного метаболита миофенолата мофетила.
- беременность.

Передозировка

Сверхдозы препарата Ацикловир вызывают повышение концентрации сывороточного креатинина, азота мочевины крови и почечную недостаточность. Неврологические симптомы включают спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кому. Гемодиализ значительно усиливает выведение ацикловира из крови, поэтому показан при передозировке ацикловиром.

Меры предосторожности

При почечной недостаточности дозы препарата Ацикловир должны корректироваться в соответствии с ее степенью, чтобы предотвратить кумуляцию ацикловира в организме.

У пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью имеется повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, поэтому эти пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем для своевременного выявления соответствующих симптомов. Согласно зарегистрированным отчетам об этих побочных реакциях, они, как правило, обратимы и купируются после прекращения лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Длительный или повторный курс лечения ацикловиром у лиц со значительно ослабленным иммунитетом может привести к возникновению штаммов вируса с пониженной чувствительностью, которые могут не реагировать на продолжение терапии ацикловиром.

У пациентов, получающих препарат Ацикловир в высоких дозах при герпетическом энцефалите, необходимо контролировать функцию почек, особенно, если она исходно нарушена или имеется дегидратация.

Приготовленный раствор препарата Ацикловир имеет pH=11, поэтому его нельзя применять внутрь. Приготовленный раствор не следует хранить в холодильнике.

Применение во время беременности и в период лактации

Ацикловир проникает через плацентарный барьер и накапливается в грудном молоке. Применение препарата во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. После приема внутрь ацикловира в дозе 200 мг 5 раз/день, ацикловир определялся в грудном молоке в концентрациях, составляющих от 0,6 до 4,1 (от 60 до 410%) соответствующих плазменных концентраций. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг/сутки. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при назначении ацикловира кормящим женщинам. Решение о прерывании грудного вскармливания принимает врач.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Препарат Ацикловир предназначен для использования только в

условиях стационара, поэтому данные о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При смешивании растворов необходимо учитывать щелочную реакцию ацикловира для внутривенного введения ($\text{pH}=11$).

Усиление эффекта отмечается при одновременном назначении иммуностимуляторов.

Блокаторы канальцевой секреции снижают канальцевую секрецию внутривенно вводимого ацикловира, что может приводить к повышению концентрации ацикловира в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), замедлению выведения ацикловира (увеличение периода полувыведения) из крови и СМЖ, усилию токсического действия. Другие нефротоксические лекарственные средства повышают риск нефротоксического действия ацикловира.

Ацикловир выводится в неизмененном виде через почки путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира. Так, пробенецид и циметидин увеличивают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако коррекции дозы не требуется вследствие широкого диапазона терапевтических доз ацикловира.

У пациентов, получающих Ацикловир, необходима осторожность при назначении вместе с ним препаратов, конкурирующих за путь элиминации из-за потенциального повышения в плазме концентрации одного, обоих препаратов или их метаболитов. Сочетанное применение ацикловира и микофенолата мофетила (иммунодепрессивного препарата), применяющегося при трансплантации органов, приводит к повышению показателя AUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

При применении лития одновременно с высокими дозами ацикловира, вводимого внутривенно, следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови из-за риска токсичности.

Также необходимо наблюдение (с мониторингом за изменениями функции почек) при внутривенном введении ацикловира с лекарственными средствами, которые влияют на другие аспекты почечной физиологии (например, циклоспорин, такролимус).

Упаковка

По 250 мг, 500 мг и 1000 мг во флаконах в упаковке № 1 вместе с инструкцией по применению; по 500 мг и 1000 мг в бутылках в упаковке № 1 вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

