

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА
АЦИКЛОВИР/ ACICLOVIR**

Торговое название лекарственного продукта

АЦИКЛОВИР / ACICLOVIR

Международное непатентованное название

Ацикловир / Aciclovir

Лекарственная форма

Таблетки 200мг, 400мг и 800мг.

Описание

200мг: От белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, круглые таблетки, диаметром 9 мм, с риской с одной стороны.

400мг: От белого до почти белого цвета, плоские, круглые таблетки, диаметром 12 мм, с риской с одной стороны.

800мг: От белого до почти белого цвета продолговатые таблетки с риской с одной стороны.

Состав

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: Ацикловир 200 мг, 400 мг или 800 мг;

вспомогательные вещества: повидон, натрия крахмалгликолят, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусный препарат.

Код АТХ: J05AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК. Активен *in vitro* и *in vivo* в отношении вирусов Herpes simplex (HSV) типов 1 и 2, вируса Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса.

Ингибиторная активность ацикловира в отношении Herpes simplex 1 и 2, Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса крайне селективна. Фермент тимидинкиназа (ТК) нормальной, неинфицированной клетки не использует ацикловир в качестве субстрата, таким образом, токсичность для клетки-хозяина (клетки человека) очень низка; тем не менее, тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток активно преобразует ацикловир в ацикловир-монофосфат, аналог нуклеозида, который затем преобразуется в дифосфат и, наконец, в трифосфат при помощи клеточных ферментов. Ацикловир должен быть фосфорилирован, чтобы стать активным в отношении вируса. Ацикловир трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной ДНК-полимеразой, которая предотвращает дальнейший синтез вирусной ДНК.

Длительное применение или частые курсы терапии у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета могут привести к появлению штаммов вируса со сниженной чувствительностью, которые могут не реагировать на применение ацикловира. Большинство клинических изолятов со сниженной чувствительностью испытывают относительный дефицит ТК, тем не менее, штаммы с измененной ТК или вирусной ДНК-полимеразой также встречаются. *In vitro* воздействие ацикловира на HSV изоляты также может привести к появлению менее восприимчивых штаммов. Отношение между *in vitro* определенной чувствительностью HSV изолятов и клинической реакцией на ацикловир не ясно.

Фармакокинетика

Ацикловир только частично абсорбируется из кишечника. Средние устойчивые пиковые концентрации в плазме (C^{ss}_{max}) после применения 200 мг каждые 4 часа достигают 3.1

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

мкмоль (0.7 микрограмм/мл), а эквивалентные минимальные уровни в плазме ($C^{ss\ min}$) были 1.8 мкмоль (0.4 мкг /мл). Соответствующие уровни $C^{ss\ max}$ после доз 400 мг и 800 мг, принимаемые каждые 4 часа были 5.3 мкмоль (1.2 мкг /мл) и 8 мкмоль (1.8 мкг /мл) соответственно, а эквивалентные уровни $C^{ss\ min}$ были 2.7 мкмоль (0.6 мкг /мл) и 4 мкмоль (0.9 мкг /мл).

У взрослых период полувыведения ацикловира после внутривенного применения составляет около 2.9 часов. Большая часть лекарства выводится в неизменном виде почками. Почечный клиренс ацикловира значительно выше, чем клиренс креатинина, что указывает на то, что канальцевая секреция, в дополнение к клубочковой фильтрации способствует почечному выведению лекарства. 9-карбоксиметоксиметилгуанин – это единственный значительный метаболит ацикловира, который отвечает примерно за 10 - 15% принятой дозы определяемой в моче. После применения ацикловира через 1 час после применения 1 грамма пробенецида период полувыведения и площадь кривой концентрация – время увеличивается на 18% и 40% соответственно.

У взрослых устойчивые пиковые концентрации в плазме ($C^{ss\ max}$) после одночасовой инфузии 2.5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг были 22.7 мкмоль (5.1 мкг /мл), 43.6 мкмоль (9.8 мкг /мл) и 92 мкмоль (20.7 мкг/мл), соответственно. Соответствующие минимальные уровни ($C^{ss\ min}$) через 7 часов были 2.2 мкмоль (0.5 мкг /мл), 3.1 мкмоль (0.7 мкг /мл), и 10.2 мкмоль (2.3 мкг /мл), соответственно.

У детей старше 1 года похожие максимальные ($C^{ss\ max}$) и минимальные ($C^{ss\ min}$) уровни наблюдались после замены дозы 250 мг/м² на 5 мг/кг и замены дозы 500 мг/м² на 10 мг/кг. У новорожденных и младенцев (0 - 3 месяцев), которым вводили 10 мг/кг, в ходе инфузии в течение одного часа каждые 8 часов значение $C^{ss\ max}$ было 61.2 мкмоль (13.8 мкг /мл), а $C^{ss\ min}$ - 10.1 мкмоль (2.3 мкг /мл). Конечный период полувыведения у таких пациентов был 3.8 часов. У пожилых пациентов общий почечный клиренс снижается с увеличением возраста, что ассоциируется со снижением клиренса креатинина, хотя конечный период полувыведения меняется незначительно.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью средний конечный период полувыведения был 19.5 часов. Средний период полувыведения ацикловира в ходе гемодиализа равен 5.7 часов. Уровни ацикловира в плазме снижались примерно на 60% в ходе диализа.

Уровни в спинномозговой жидкости составляют примерно 50% от соответствующих уровней в плазме. Связывание с белками плазмы относительно мало (9 - 33%), поэтому лекарственных взаимодействий, включающих изменение мест связывания, не ожидается.

Показания к применению

АЦИКЛОВИР предназначен для:

- Лечения первичных и рецидивирующих инфекций кожи и слизистых оболочек (включая генитальный герпес), вызванных вирусами Herpes simplex типов 1 и 2, у пациентов с нормальной иммунной системой.
- Профилактики рецидивирующих инфекций, вызванных вирусами Herpes simplex типов 1 и 2, как у пациентов с нормальной иммунной системой, так и у пациентов с иммунодефицитом.
- Лечения инфекций, вызванных вирусами Varicella zoster (ветряная оспа и опоясывающий лишай).

Способ применения и дозы

Взрослые:

Инфекции, вызванные вирусами Herpes simplex типов 1 и 2: по 200 мг 5 раз в сутки с интервалом 4 часа (кроме периода ночного сна). Курс лечения обычно длится 5 дней, но может быть увеличен в соответствии с состоянием пациента и реакцией на терапию. У пациентов с иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или у пациентов с нарушенной абсорбцией из кишечника доза может быть увеличена до 400 мг 5 раз в сутки или необходимо рассмотреть возможность внутривенного применения препарата.

Профилактика рецидивирующих инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2:

- у пациентов с нормальной иммунной системой: по 200 мг 4 раза в сутки с интервалом 6 часов или по 400 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами 12 часов. Применение препарата необходимо начать как можно скорее после возникновения инфекции; при рецидивах применение рекомендуется начинать в продромальный период или после появления первых признаков инфекции. Для многих пациентов необходимого эффекта можно достичь при применении 200 мг дважды в день с интервалом 12 часов. У некоторых пациентов рецидивы могут наблюдаться и при дозе 800 мг в день.

Лечение необходимо прерывать через каждые 6-12 месяцев, чтобы изучить возможные изменения течения болезни.

- у пациентов с иммунодефицитом: по 200 мг 4 раза в сутки с интервалом 6 часов. У пациентов с выраженным иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или у пациентов с нарушенной абсорбцией из кишечника доза может быть увеличена до 400 мг 5 раз в сутки или необходимо рассмотреть возможность внутривенного применения препарата.

Длительность профилактического применения определяется длительностью периода риска инфицирования.

Инфекции, вызванные *Varicella zoster*: по 800 мг 5 раз в сутки с интервалом 4 часа (кроме периода ночного сна). Лечение должно длиться в течение 7 дней.

Для пациентов с иммунодефицитом необходимо рассмотреть возможность внутривенного применения препарата.

Лечение ацикловиром будет более эффективно, если начать его как можно скорее после появления сыпи.

Лечение ветряной оспы у пациентов с иммунодефицитом должно быть начато в течение 24 часов после появления сыпи.

- *Varicella* (Ветряная оспа): 20 мг/кг массы тела (не превышать 800 мг) каждые 8 часов в течение пяти дней. Лечение должно быть начато при появлении первых признаков и симптомов заболевания.

Взрослые (при нарушении функции почек):

При лечении и профилактике инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex*, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин) рекомендуется снижение дозы до 200 мг ацикловира два раза в сутки с интервалом 12 часов.

При лечении ветряной оспы у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) рекомендуется подкорректировать дозу до 800 мг ацикловира 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 10-25 мл/мин) - 800 мг ацикловира 3 раза в сутки с интервалом 8 часов.

Применение детьми:

Лечение инфекций и профилактика инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2 у детей с иммунодефицитом: Дети старше двух лет должны принимать дозы для взрослых, а дети младше 2 лет должны принимать половину этой дозы.

Лечение ветряной оспы:

6 лет и старше	: 800 мг 1 раз в день
2-5 лет	: 400 мг 1 раз в день
Младше 2 лет	: 200 мг 1 раз в день

Лечение должно длиться 5 дней.

Для лечения ветряной оспы у детей с иммунодефицитом необходимо рассмотреть возможность внутривенного применения препарата.

Нет данных о профилактике рецидивирующих инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, и о лечении инфекций, вызванных вирусом опоясывающего герпеса, у детей с нормальным иммунитетом.

Пожилые пациенты:

У пожилых пациентов клиренс ацикловира снижается. Следует уделять особое внимание снижению дозы для пожилых пациентов со сниженным клиренсом креатинина. Перед применением больших доз ацикловира, особенно пожилыми пациентами, рекомендуется оценивать степень обезвоживания и клиренса креатинина.

Пожилые пациенты и пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития неврологических побочных эффектов, эти реакции, как правило, обратимы после прекращения лечения. Длительные или повторные курсы лечения ацикловиrom лиц с ослабленным иммунитетом может привести к развитию штаммов вируса со сниженной чувствительностью к ацикловиру.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру, к любому из вспомогательных веществ.

Особые указания, предупреждения и предосторожности

Схема дозирования для пациентов с нарушением функций почек должна быть подкорректирована.

Ухудшение функции почек может быть выявлено при дегидратации, совместном применении с другими нефротоксическими препаратами или при наличии заболевания почек в анамнезе.

Следует соблюдать особую осторожность пациентам, принимающим большие дозы ацикловира (например при Herpes encephalitis), особенно обезвоженным пациентам или пациентам с нарушением функций почек.

Применение в период беременности и кормления грудью

Ацикловир не рекомендуется принимать во время беременности кроме случаев чрезвычайной необходимости. Ацикловир проникает в грудное молоко. Таким образом, его следует принимать кормящими женщинами только в случаях крайней необходимости.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ацикловир не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пробенецид увеличивает период полувыведения ацикловира.

Препараты, влияющие на физиологию почек, потенциально могут повлиять на фармакокинетику ацикловира.

Циметидин снижает почечный клиренс ацикловира.

При одновременном применении ацикловира и иммуносупрессанта микофенолат мофетила увеличивается концентрация в плазме обоих лекарственных средств.

Побочное действие

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея и абдоминальная боль.

Гематологические: очень редко – анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Гиперчувствительность и кожные реакции: сыпь, включая фоточувствительность, крапивница, прурит и редко диспноэ, ангионевротический отек и анафилаксия.

Почки: редко увеличение креатинина и мочевины крови. Острая почечная недостаточность регистрируется очень редко.

Печень: редко обратимое увеличение билирубина и печеночных ферментов. Очень редко гепатит и желтуха.

Неврология: головные боли. Изредка обратимые неврологические реакции, а именно головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, сонливость, судороги и кома, обычно эти эффекты наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью, для которых доза не была подкорректирована или у пациентов с другими предрасполагающими факторами.

Другие: слабость. Редко – усугубление диффузной аллопеции. Поскольку такой тип потери волос ассоциируется с широким спектром заболевания и лекарств, связь явления и ацикловира неясна.

Передозировка

Признаки и симптомы:

Ацикловир только частично абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Известны случаи применения до 20г ацикловира за раз без каких-либо обычных токсических эффектов. Случайная многократная передозировка пероральным ацикловиром в течение нескольких дней ассоциировалась с желудочно-кишечными побочными эффектами (такими как тошнота и рвота) и неврологическими эффектами (головная боль и спутанность сознания).

Лечение:

Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления признаков токсичности. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из крови и может, таким образом, считаться способом симптоматического лечения в случае передозировки.

Фармацевтическая информация

Срок годности

5 лет с даты производства.

Специальные требования к хранению

Хранить при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Упаковка

200мг и 400мг: упаковываются в блистеры по 10 таблеток. 2 или 3 таких блистера упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

800мг: упаковываются в стеклянные флаконы по 20 таблеток. 1 флакон упаковывается в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрации

МАКСФАРМА БАЛТИЯ ЗАО

ул. Салтонишкю 29/3, LT 08105, Вильнюс, Литовская Республика

MAXPHARMA BALTIJA UAB

Saltoniskiu 29/3, LT 08105 Vilnius, Republic of Lithuania

Производитель

Эйджис Лтд

Афинон Стрит, 17, Промзона Эргейтс, 2643 Эргейтс, а/я 28629, 2081 Никосия, Кипр

Aegis Ltd

17Athinion Street, Ergates Industrial Area, 2643 Ergates, P.O.Box 28629, 2081 Lefkosia, Cyprus