

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата АЦИКЛОВИР

Регистрационный номер: PN002752/01
Торговое наименование препарата: Ацикловир
Международное непатентованное наименование: ацикловир

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: ацикловир в пересчёте на безводное вещество - 200,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 149,55 мг; крахмал картофельный - 36,20 мг; повидон-К17 - 20,00 мг; магния стеарат - 3,00 мг; карбокси-метилкрахмал натрия - 1,15 мг.

Описание:

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: 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 (варицелла-зостер вирус, Varicella zoster virus (ВЗВ)), 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.

Ингибирующее 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 ацикло- вир малотоксичен для клеток млекопитающих. Тимидинки- наза клеток, инфицированных вирусами ВПГ, ВЗВ, ЭБВ и ЦМВ, превращает ацикловир в ацикловирмонофосфат - аналог нуклеозида, который затем последовательно превра- щается 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 вируса простого герпеса (ВПГ) *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов вируса простого герпеса (ВПГ) к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

Ацикловир только частично абсорбируется из кишечника. После приёма 200 мг ацикловира каждые 4 часа средняя максимальная равновесная концентрация в плазме (CSS_{max}) составляла 3,1 мкМ (0,7 мкг/мл), а средняя равновесная минимальная концентрация в плазме (CSS_{min}) была 1,8 мкМ (0,4 мкг/мл). При приёме 400 мг и 800 мг ацикловира каждые 4 часа CSS_{max} составляла 5,3 мкМ (1,2 мкг/мл) и 8 мкМ (1,8 мкг/мл) соответственно, а CSS_{min} 2,7 мкМ (0,6 мкг/мл) и 4 мкМ (0,9 мкг/мл), соответственно.

Распределение

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

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

Выведение

У взрослых после приёма ацикловира внутрь период полувыведения из плазмы крови составляет около 3 ч. Большая часть препарата выводится почками в неизменен- ном 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-карбоксиметокси-метилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10-15 % введённой дозы препарата. При назначении ацикловира через 1 ч после приёма 1 г пробене- цида период полувыведения ацикловира и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивались на 18 и 40 %, соответственно.

Особые группы пациентов

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. Концентрация ацикловира в плазме крови во время диализа снижалась приблизительно на 60 %.

У пожилых пациентов клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно со снижением клиренса креатини- на, однако период полувыведения ацикловира изменяется незначительно.

При одновременном введении ацикловира и зидовудина ВИЧ-инфицированным пациентам, фармакокинетические характеристики обоих препаратов практически не изменя- лись.

Показания к применению

• Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивы-

рующий генитальный герпес;

• Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с нормальным иммунным статусом;

• Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом;

• Лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса (раннее лечение опоясывающего герпеса ацикловиром оказывает анальгезирующий эффект и может снизить частоту возникновения постгерпетической невралгии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ацикловиру, валацикло- виру или какому-либо вспомогательному веществу prepara- та.

- Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью: беременность, период грудного вскармливания, пожилой возраст, почечная недостаточ- ность, дегидратация, одновременное применение с другими нефротоксичными препаратами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты пострегистрационных наблюдений показали, что при применении ацикловира в период беременности не наблюдалось увеличения числа врожденных дефектов у новорожденных по сравнению с общей популяцией и любые врожденные дефекты не демонстрируют связь с применени- ем ацикловира.

Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата Ацикловир у женщин в период беременности и оценивать предполагаемую пользу для матери и возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

После приёма ацикловира внутрь в дозе 200 мг 5 раз в сутки он определялся в грудном молоке в концентрациях, составляющих от 60 до 410 % плазменных концентраций. При таких концентрациях в грудном молоке, дети, находящи- еся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг/сут.

Учитывая данный факт, следует соблюдать осторожность при применении препарата Ацикловир у кормящих женщин.

Фертильность

Нет данных о влиянии ацикловира на женскую фертиль- ность.

В исследованиях на 20 пациентах мужского пола с нормаль- ным количеством сперматозоидов было установлено, что применение ацикловира в пероральной форме в дозе до 1 г в день в течение 6 месяцев не имело клинического влияния на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов.

Способ применения и дозы

Препарат Ацикловир, таблетки можно принимать во время еды, поскольку приём пищи не нарушает в значительной степени его абсорбцию. Таблетки следует запивать полным стаканом воды.

Взрослые

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, рекомендуемая доза препарата Ацикловир составляет 200 мг 5 раз в сутки (каждые 4 часа, за исключе- нием периода ночного сна). Обычно курс лечения составля- ет 5 дней, но может быть продлён при тяжёлых первичных инфекциях.

В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза препарата Ацикловир для приёма внутрь может быть увеличена до 400 мг. В качестве альтернативы может быть рассмотрена возможность применения ацикловира в лекарственной форме лиофили- зат для приготовления раствора для инфузий.

Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции; при рецидивах препарат рекомен- дуется назначать уже в продормальном периоде или при появлении первых элементов сыпи.

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с нормальным иммунным статусом

Для профилактики рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с нормальным иммунным статусом рекомендуемая доза препарата Ацикловир составляет 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов).

Многим пациентам подходит более удобная схема терапии: 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

Иногда оказываются эффективными более низкие дозы препарата Ацикловир: 200 мг 3 раза в сутки (каждые 8 часов) или 200 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

У некоторых пациентов может произойти обострение инфекции при приёме суммарной суточной дозы 800 мг.

Лечение препаратом Ацикловир следует периодически прерывать на 6-12 месяцев для выявления возможных изменений течения заболевания.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом

Для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза препарата Ацикловир составляет 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов). В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза препарата Ацикловир для приёма внутрь может быть увеличена до 400 мг 4 раза в сутки. В качестве альтернативы может быть рассмотрена возможность применения ацикловира в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Продолжительность профилактического курса терапии определяется длительностью периода, когда существует риск инфицирования.

Лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Для лечения ветряной оспы и опоясывающего герпеса рекомендуемая доза препарата Ацикловир составляет 800 мг 5 раз в сутки (каждые 4 часа, за исключением периода ночного сна). Курс лечения составляет 7 дней.

У пациентов с тяжелым иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника необходимо рассмотреть возмож- ность назначения ацикловира в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лечение опоясывающего герпеса следует начинать как можно раньше после появления высыпаний, так как в этом случае лечение будет более эффективным.

Лечение ветряной оспы у пациентов с нормальным иммунным статусом следует начать в течение 24 часов с момента появления высыпаний.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от 3 лет и старше

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом

- в возрасте от 3 лет и старше - такие же дозы, как и для взрослых.

Лечение ветряной оспы

- в возрасте 6 лет и старше - 800 мг 4 раза в сутки;

- в возрасте от 3 до 6 лет - 400 мг 4 раза в сутки.

Более точно дозу можно определить из расчёта 20 мг/кг массы тела (но не более 800 мг) 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 5 дней.

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: лечение опоясывающего герпеса

Данные о режиме дозирования отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать вероятность наличия почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста, дозы должны быть скорректированы в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»). Необходимо обеспечить поддержание адекватного водного баланса.

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Ацикловир пациентам с нарушением функции почек. Необходимо обеспечить поддержание адекватного водного баланса. У пациентов с почечной недостаточностью приём ацикловира внутрь в рекомендуемых дозах с целью лечения и профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, не приводит к кумуляции препарата до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни. Однако у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин дозу препарата Ацикловир рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

При лечении ветряной оспы и опоясывающего герпеса рекомендуемые дозы препарата Ацикловир, таблетки составляют:

- при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин - 800 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов);

- при клиренсе креатинина 10-25 мл/мин - 800 мг 3 раза в сутки (каждые 8 часов).

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов классифициро- вана в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая отдельные сообщения) - менее 0,01%, частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Нечасто: снижение содержания форменных элементов крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Со стороны иммунной системы:

Очень редко: анафилактиксия.

Со стороны центральной нервной системы:

Очень редко: головная боль, головокружение, ажитация, спутанность сознания, тремор, атакия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Указанные выше явления обычно отмечались у больных с нарушениями функции почек и другими предрасполагающи- ми факторами и, как правило, носили обратимый характер.

Со стороны дыхательной системы:

Редко: одышка.

Со стороны пищеварительной системы:

Часто: тошнота, рвота.

Редко: диарея, боль в животе.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: обратимое повышение активности печёночных ферментов.

Очень редко: гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: зуд, крапивница, сыпь (в том числе фотосенсибили- зация).

Редко: ангионевротический отёк.

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема.

Со стороны мочевыделительной системы:

Редко: повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови;

Очень редко: острая почечная недостаточность, почечная колика.

Почечная колика может быть связана с почечной недоста- точностью и кристаллурией.

Прочие:

Часто: утомляемость, лихорадка.

Передозировка

Симптомы: ацикловир лишь частично абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. При случайном однократном приёме ацикловира в дозе до 20 г токсические эффекты не зарегистрированы. При повторных приёмах внутрь в течение нескольких дней доз, превышающих рекомендован- ные, отмечались нарушения со стороны желудочно-кишеч- ного тракта (тошнота, рвота) и нервной системы (головная

боль и спутанность сознания).

Лечение: симптоматическое. Пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении с целью выявления возможных симптомов интоксикации. Ацикловир выводится из организма с помощью гемодиализа, поэтому гемодиализ может быть использован в лечении передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ацикловир выводится в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогич- ным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира.

Пробенецид и циметидин, будучи ингибиторами микросо- мального окисления, увеличивают показатель AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме — время») ацикловира, снижают его почечный клиренс и повышают плазменную концентрацию. Отмечалось увеличение в плазме показателя AUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессанта, применяющегося в трансплантологии, при одновременном применении обоих препаратов. Однако коррекции дозы не требуется вследствие широкого диапазона терапевтических доз ацикловира.

Усиление эффекта отмечается при одновременном назначе- нии иммуностимуляторов.

Ацикловир повышает AUC теофиллина приблизительно на 50 % при одновременном приеме, вследствие этого следует измерять плазменные концентрации теофиллина при одновременном применении с ацикловиром.

Особые указания

Состояние гидратации

Пациенты, принимающие высокие дозы препарата Ацикло- вир внутрь, должны получать достаточное количество жидкости.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты этой группы находятся в группе повышенного риска развития побочных эффектов со стороны нервной системы (обычно такие реакции обратимы в ответ на отмену препарата), соответственно, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением.

Поскольку ацикловир выводится почками, необходима коррекция дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов пожилого возраста может наблюдаться наруше- ние функции почек, поэтому у данной категории пациентов необходима коррекция дозы.

Риск развития почечной недостаточности увеличивается при одновременном применении с другими нефротоксическими препаратами.

Передача инфекции

Всем пациентам, особенно при наличии клинических проявлений, следует соблюдать осторожность во избежание потенциальной возможности передачи вируса, а также пациентов необходимо информировать о случаях бессим- птомного вирусоносительства.

Длительные или повторные курсы ления ацикловиром у пациентов с выраженным иммунодефицитом могут привести к появлению штаммов вируса с пониженной чувствительностью к ацикловиру, которые не ответят на продолжение терапии ацикловиром.

Доступных данных, полученных из клинических исследова- ний, недостаточно, чтобы сделать вывод, что применение ацикловира снижает риск заболевания ветряной оспой у иммунокомпетентных пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния ацикловира на способность к управлению транспортными средствами или механизмами не проводилось. Спрогнозировать негативное воздействие ацикловира на эти виды деятельности на основании фармакологических свойств действующего вещества не представляется возможным, но необходимо учитывать влияние побочных эффектов ацикловира.

Форма выпуска

Таблетки 200 мг.

По 10, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилен- терефталата для лекарственных средств или полипропилен- новые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть»), или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и произво- дитель

Держатель РУ: ООО «Озон»
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества: ООО «Озон», Россия, Самарская обл.,

г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д.б.

Все претензии потребителей следует направлять предста- вителю держателя регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул.

Гидростроителей, д.б.

Тел.: +7987459991, +7987459992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru