

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

АЦИКЛОВИР

Регистрационный номер: ЛСР-008785/10

Торговое название препарата: Ацикловир

Международное непатентованное название: ацикловир

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав: *активное вещество:* ацикловир — 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г;
вспомогательное вещество: натрия гидроксид.

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

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 (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 (варицелла-зостер вирус, *Varicella zoster virus*), 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 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

У взрослых максимальные равновесные концентрации (C_{ssmax}) ацикловира после одночасовой инфузий 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 неизменном 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

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

- первичный и рецидивирующий герпес слизистых оболочек и кожи, вызванный ВПГ-1 и ВПГ-2, у лиц с иммунодефицитом;
- начальные проявления генитального герпеса у лиц без иммунодефицита;
- энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса;
- инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, у новорожденных;
- инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*, у лиц с иммунодефицитом.

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.

Следует сочетать препарат (необходимо наблюдение за функцией почек) с препаратами, нарушающими функцию почек (например, циклоспорин, такролимус).

Сочетанное применение ацикловира и микофенолата мофетила (иммунодепрессивного препарата), применяющегося при трансплантации органов, приводит к повышению в крови концентрации ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

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. При необходимости приема ацикловира в период лактации требуется прерывание грудного вскармливания.

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 инфузий 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 инфузий в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч при нормальной функции почек.

Профилактика ЦМВ инфекции при трансплантации костного мозга

500 мг/м² поверхности тела внутривенно 3 раза в сутки с интервалом 8 ч.

Продолжительность лечения от 5 дней до трансплантации и до 30 дней после трансплантации.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Дети

Дозы препарата Ацикловир у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет вычисляются в зависимости от площади поверхности тела.

У новорожденных дозы вычисляются в зависимости от массы тела. При инфекциях, вызванных ВПГ, рекомендуется доза 10 мг/кг каждые 8 ч.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ (кроме герпетического энцефалита) и ВЗВ

Внутривенные инфузий в дозе 250 мг/м² каждые 8 ч.

Лечение герпетического энцефалита и ВЗВ инфекций у детей с иммунодефицитом

Внутривенные инфузий в дозе 500 мг/м² каждые 8 ч при нормальной функции почек.

Профилактика ЦМВ инфекции у детей старше 2 лет

Ограниченные данные позволяют предполагать, что детям старше 2 лет, которые подверглись трансплантации костного мозга, может быть назначена взрослая доза препарата Ацикловир.

У детей со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности.

<i>Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м³)</i>	<i>% от рекомендуемой дозы</i>	<i>Кратность введения</i>
>50	100	4 раза в сутки
25-50	100	2 раза в сутки
10-25	100	1 раз в сутки
0-10	50	1 раз в сутки

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

<i>Клиренс креатинина</i>	<i>Дозы</i>
25-50 мл/мин	5-10 мг/мл каждые 12 ч
10-25 мл/мин	5-10 мг/мл каждые 24 ч
0 (анурия) — 10 мл/мин	При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе 5-10 мг/мл каждые 12 ч. При гемодиализе 5-10 мг/мл 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 ВПГ инфекций 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 инфузий в течение 1 ч.

Используются 10 мл раствора для разведения (вода для инъекций или раствор натрия хлорида для инъекций (0,9%)) для приготовления раствора препарата Ацикловир с содержанием в 1 мл полученного раствора 25 мг ацикловира.

Рекомендованный объем раствора для разведения необходимо добавить во флакон с порошком препарата Ацикловир, осторожно взболтать до тех пор, пока содержимое флакона 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 смешения 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 ещё один раствор для инфузий этого объёма (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* (>1/10), *часто* (>1/100 и <1/10), *нечасто* (> 1/1000 и <1/100), *редко* (>1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая отдельные случаи).

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — снижение содержания форменных элементов крови (анемия, лейкоцитоз, нейтропения или нейтрофилез, тромбоцитопения или тромбоцитоз); редко—лимфоаденопатия, ДВС-синдром, гемолиз.

Со стороны центральной нервной системы: редко — головная боль, головокружение, сонливость, агитация, спутанность сознания; очень редко — нарушения зрения, атаксия, дизартрия, психические расстройства (в т.ч. делирий), угнетенное состояние или психоз, признаки энцефалопатии (кома, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, тремор). Указанные выше явления обычно отмечались у больных с нарушениями функции почек и другими предрасполагающими факторами и, как правило, носили обратимый характер.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — снижение аппетита, тошнота, рвота; нечасто—

диарея, боль в животе.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко — обратимое повышение концентрации билирубина, желтуха, гепатит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — повышение концентрации мочевины и креатинина в крови; редко — гематурия, гиперкреатининемия (в связи с обструкцией почечных канальцев), очень редко — нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в проекции почек. Эти осложнения зависят от величины максимальной плазменной концентрации препарата и состоянием водно-электролитного баланса пациента. Чтобы избежать подобных явлений, следует вводить в течение 1 ч. Боль в проекции почек может быть связана с нарушением функции почек. Следует поддерживать водно-электролитный баланс пациентов. Почечная недостаточность, которая развивается 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.

Местные реакции: часто — флебит или воспаление в месте введения, периферические отеки, общая слабость; очень редко — лихорадка, местные воспалительные реакции.

Анафилактические реакции: редко — кожные аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница); очень редко — синдром Лайелла мультиморфная эксудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сверх дозы 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 ацикловира.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При смешивании растворов необходимо учитывать щелочную реакцию ацикловира для внутривенного введения (рН 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, усилению токсического действия. Другие нефротоксические лекарственные средства — повышают риск нефротоксического действия ацикловира.

Ацикловир выводится в неизменном виде через почки путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира. Так, пробенецид и циметидин увеличивают АUC 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 АUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

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 рН 11,0, поэтому его нельзя применять внутрь.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Ацикловир, предназначен для использования только в условиях стационара, поэтому данные о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и/или другими механизмами отсутствуют.

ФОРМЫ ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г.

По 0,25 г во флаконах или по 0,5 г и 1,0 г во флаконах или бутылках.

Флакон или бутылку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

Производитель/претензии потребителей направлять по адресу:

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+37517) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com.