

## **Состав**

*действующее вещество:* ацикловир;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 800 мг ацикловира;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия крахмала (тип А), магния стеарат;

оболочка: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), триэтилцитрат, тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

таблетки по 800 мг белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с линией деления.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства для системного применения.

Код АТХ J05A B01.

## **Фармакодинамика**

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида, который *in vitro* и *in vivo* подавляет репликацию патогенных для человека вирусов группы Herpes: Herpes simplex (HSV) I и II типа и вирус Varicella-Zoster (VZV).

Действие ацикловира с торможения репликации указанных вирусов очень избирательной. В незараженных клетках ацикловир не используется субстрат эндогенной тимидинкиназы (ТК), поэтому токсическое действие на клетки млекопитающих незначительно. Однако тимидинкиназа вирусного происхождения, кодированная вирусами HSV и VZV, фосфорилирует ацикловир в производного монофосфата (аналог нуклеозида), который затем фосфорилируется при участии клеточных ферментов в ди- и трифосфатацикловира. Трифосфатацикловир является субстратом для вирусной ДНК-полимеразы, которая встраивает его в вирусную ДНК, завершая таким образом синтез цепи вирусной ДНК и подавляет его репликацию.

Длительное применение ацикловира или повторные курсы лечения больных с выраженным иммунодефицитом могут привести к появлению штаммов вируса, резистентных к ацикловиру. В большинстве выделенных штаммов с пониженной чувствительностью оказывается определенный дефицит тимидинкиназы, но

также описаны штаммы с измененной вирусной тимидинкиназой или ДНК-полимеразы. В исследованиях *in vitro* также обнаружена способность к образованию штаммов HSV с пониженной чувствительностью. Зависимость между чувствительностью вируса герпеса к ацикловиру, определенной *in vitro*, и клиническим ответом на лечение неизвестна.

## **Фармакокинетика**

Ацикловир частично всасывается из желудочно-кишечного тракта. В равновесном состоянии средняя максимальная концентрация ( $CSS_{max}$ ) после приема препарата в дозе 200 мг каждые 4 часа составляет 3,1 мкмоль / л (0,7 мкг / мл), а соответствующая минимальная концентрация ( $CSS_{min}$ ) - 1,8 мкмоль / л (0,4 мкг / мл). После приема препарата в дозе 400 мг и 800 мг каждые 4 часа  $CSS_{max}$  соответственно составляет 5,3 мкмоль / л (1,2 мкг / мл) и 8 мкмоль / л (1,8 мкг / мл), а  $CSS_{min}$  - 2,7 мкмоль / л (0,6 мкг / мл) и 4 мкмоль / л (0,9 мкг / мл).

После введения ацикловира взрослым период полувыведения из плазмы составляет примерно 2,9 часа. Большинство препарата выводится с мочой в неизменном виде. Почечный клиренс ацикловира значительно выше по сравнению с клиренсом креатинина, что указывает на участие канальцевой секреции при наличии клубочковой фильтрации в выведении препарата с мочой. Наиболее значимым метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметоксиметилгуанин, который выводится с мочой в количестве около 10-15% введенной дозы.

Прием 1 г пробеницида за 60 минут до введения ацикловира удлиняет период полувыведения ацикловира на 18%, а площадь поверхности под кривой концентрация / время в плазме крови увеличивается на 40%.

У взрослых средняя максимальная концентрация ( $CSS_{max}$ ) после однократной инфузии ацикловира в дозе 2,5 мг / кг м.т., 5 мг / кг м.т. и 10 мг / кг м.т. составляла 22,7 мкмоль (5,1 мкг / мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг / мл) и 92 мкмоль (20,7 мкг / мл). Концентрация  $CSS_{min}$  через 7 часов составляла 2,2 мкмоль (0,5 мкг / мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг / мл) и 10,2 мкмоль (2,3 мкг / мл). Когда детям в возрасте от 1 года вместо дозы из расчета 5 мг / кг м.т. ввели дозу 250 мг / м<sup>2</sup>, а вместо дозы 10 мг / кг м.т. назначили дозу 500 мг / м<sup>2</sup>, значение концентрации  $CSS_{max}$  и  $CSS_{min}$  были подобны тем, которые наблюдались у взрослых. У новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев, которым вводили ацикловир в дозах 10 мг / кг м.т. каждые 8 часов путем однократной инфузии,  $CSS_{max}$  составляла 61,2 мкмоль (13,8 мкг / мл), а  $CSS_{min}$  - 10,1 мкмоль (2,3 мкг / мл).

Период полувыведения лекарственного средства из плазмы - 3,8 часа.

У пациентов пожилого возраста общий клиренс ацикловира уменьшается с клиренсом креатинина, хотя изменения периода полувыведения препарата из плазмы незначительны.

У больных с хронической почечной недостаточностью период полувыведения ацикловира составляет 19,5 часа. Период полувыведения ацикловира во время гемодиализа - 5,7 часа. Концентрация в плазме крови во время диализа уменьшается на 60%.

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет около 50% уровня в плазме крови. Связывания ацикловира с белками плазмы незначительно (9-33%), поэтому конкурентного вытеснения ацикловира с места связывания другими препаратами не наблюдается.

## **Показания**

Лечение вирусных инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес.

Угнетение (профилактика рецидивов) инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с нормальным иммунитетом.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с иммунодефицитом.

Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* (ветряная оспа и опоясывающий герпес).

## **Противопоказания**

Гевиран нельзя назначать больным с повышенной чувствительностью к ацикловиру, валацикловира или другим компонентам препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Клинически важного взаимодействия ацикловира с другими лекарственными средствами не выявлено.

Ацикловир выделяется главным образом в неизмененном виде почками путем канальцевой секреции, поэтому любые препараты, имеющие аналогичный механизм выделения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме. Пробенецид и циметидин увеличивают период полувыведения ацикловира и площадь под кривой "концентрация / время». При одновременном применении с иммуносупрессантами больных после трансплантации органов также

повышается в плазме уровень ацикловира и неактивного метаболита иммуносупрессивного препарата, но учитывая широкий терапевтический индекс ацикловира корректировать дозы.

### **Особенности применения**

Ацикловир выводится из организма с мочой, поэтому больным с почечной недостаточностью дозу препарата следует уменьшить (см. «Способ применения и дозы»). Следует учитывать у лиц пожилого возраста возможно нарушение функции почек, для таких пациентов может потребоваться снижение дозы препарата. Лица пожилого возраста и больные с почечной недостаточностью относятся к группе повышенного риска развития побочных эффектов со стороны нервной системы, поэтому пациентов этой категории следует тщательно наблюдать.

Симптомы со стороны нервной системы обычно исчезали после прекращения приема препарата (см. Раздел «Побочные реакции»).

Следует обращать особое внимание на поддержание адекватного уровня гидратации больных, получающих высокие дозы ацикловира.

Риск повреждения почек повышается при применении других нефротоксических лекарственных средств. Данных по клиническим исследованиям недостаточно чтобы сделать вывод, что лечение с помощью ацикловира снижает частоту осложнений ветряной оспы у пациентов с нормальным иммунитетом.

Длительные или повторные курсы применения ацикловира у пациентов с иммунодефицитом могут привести к выделению резистентных вирусных штаммов, которые не реагируют на терапию ацикловиром.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

При решении вопроса о возможности управления автомобилем и другими механизмами следует принимать во внимание клинический статус пациента и профиль побочных действий препарата.

Исследования о влиянии лекарственного средства Гевиран на способность управлять транспортными средствами и управлять механизмами не проводились. Учитывая возможное возникновение побочных действий, следует быть осторожным при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Кроме того, следует учитывать отсрочке нежелании эффекты действующего вещества.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

В пострегистрационный реестре наблюдения за беременными задокументировано результаты применения беременным различных фармацевтических форм ацикловира. Не выявлено увеличение количества врожденных пороков у детей, матери которых применяли ацикловир во время беременности, по сравнению с общей популяцией. Однако применять таблетки Гевиран нужно тогда, когда потенциальная польза препарата для матери превышает возможный риск для плода.

### *Кормления грудью*

При пероральном приеме 200 мг ацикловира 5 раз в сутки ацикловир проникает в грудное молоко в концентрации, составляющих 0,6-4,1% от соответствующего уровня ацикловира в плазме крови. Потенциально ребенок, которого кормят этим молоком, может усвоить ацикловир в дозе до 0,3 мг / кг массы тела в сутки. Поэтому назначать ацикловир кормящим грудью, нужно с осторожностью, учитывая соотношение риск / польза.

### *Фертильность*

Нет данных о влиянии ацикловира на фертильность женщин. В исследовании 20 пациентов мужского пола с нормальным количеством сперматозоидов, применялся пероральный ацикловир в дозе 1 г в сутки в течение до 6 месяцев, не было значительного клинического эффекта на количество сперматозоидов их морфологию или подвижность.

## **Способ применения и дозы**

Таблетку следует принимать целиком, запивая водой. При применении высоких доз ацикловира следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

### Взрослые

#### *Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса*

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, необходимо принимать таблетки Гевиран в дозе 200 мг 5 раз в день с приблизительно 4-

часовым интервалом, за исключением ночного периода.

Лечение должно продолжаться 5 дней, но в случае тяжелой первичной инфекции оно может быть продолжено.

Для больных с тяжелым иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или для больных с пониженной абсорбцией в кишечнике дозу можно удвоить до 400 мг ил применить соответствующую дозу препарата для внутривенного введения.

Лечение нужно начинать как можно раньше после начала развития инфекции. В случае рецидивирующего герпеса лучше всего начинать лечение в продромальный период или после появления первых признаков поражения кожи.

### *Профилактика рецидивов (супрессивная терапия) инфекций, вызванных вирусом простого герпеса*

Больным с нормальным иммунитетом для предотвращения рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, таблетки Гевиран в дозе 200 мг назначают 4 раза в день с 6-часовым интервалом.

Для удобства пациенты могут принимать 400 мг Гевиран 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом.

Лечение будет эффективным даже после уменьшения дозы таблетированного Гевиран до 200 мг, которые принимают 3 раза в сутки с 8-часовым интервалом или даже 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом.

У некоторых больных радикальное улучшение наблюдается после приема суточной дозы Гевиран 800 мг.

Для наблюдения за возможными изменениями естественного течения заболевания терапию Гевиран нужно периодически прерывать с интервалом 6-12 месяцев.

### *Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса*

Для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у больных с иммунодефицитом таблетки Гевиран в дозе 200 мг нужно принимать 4 раза в сутки с 6-часовым интервалом. Для больных со значительным иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или для больных с пониженной абсорбцией в кишечнике дозу можно удвоить до 400 мг или применить соответствующую дозу препарата для внутривенного введения. Продолжительность профилактики зависит от продолжительности периода риска.

## *Лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса*

Для лечения инфекций, вызванных вирусами ветряной оспы та опоясывающего герпеса, нужно принимать таблетки Гевиран в дозе 800 мг 5 раз в день с 4-часовым интервалом, за исключением ночного периода. Лечение должно продолжаться 7 дней.

Больным с тяжелым иммунодефицитом (например, после трансплантации костного мозга) или больным с пониженной абсорбцией в кишечнике лучше применять соответствующий препарат для внутривенного введения.

Лечение нужно начинать как можно раньше и после начала заболевания, результат будет лучше, если лечение начать сразу же после появления сыпи. Лечение ветряной оспы у пациентов с нормальным иммунитетом следует начинать не позднее чем через 24 часа после появления сыпи.

### *Пациенты пожилого возраста*

Следует иметь в виду возможное нарушение функции почек у больных пожилого возраста, и дозу препарата для них нужно соответственно изменить (см. «Пациенты с почечной недостаточностью»). Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Гевиран следует с осторожностью назначать больным с почечной недостаточностью. Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

При профилактике и лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у больных с почечной недостаточностью рекомендованные пероральные дозы не приводят к накоплению ацикловира, уровень которого превышал бы безопасный уровень, установленный для внутривенно введения. Однако для больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл / мин) рекомендуется установить дозу 200 мг 2 раза в сутки с интервалом примерно 12 часов.

При лечении инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* (ветряная оспа и опоясывающий герпес) для больных со значительно сниженным иммунитетом рекомендуется при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл / мин) установить дозу 800 мг 2 раза в сутки с примерно 12-часовым интервалом, а для больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина в пределах 10-25 мл / мин) - 800 мг 3 раза в сутки с интервалом примерно 8 часов.

## Дети

Для лечения и профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, детям с иммунодефицитом в возрасте от 2 лет можно применять дозы, как для взрослых.

Для лечения ветряной оспы у детей в возрасте от 6 лет 800 мг Гевиран 4 раза в день, детям от 2 до 6 лет 400 мг Гевиран 4 раза в день. Продолжительность лечения составляет 5 дней.

Более точно дозу можно рассчитать 20 мг / кг массы тела (не должна превышать 800 мг) Гевиран 4 раза в сутки.

Специальных данных по применению Гевиран для профилактики (предотвращения рецидивов) инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, или для лечения инфекций, вызванных вирусом опоясывающего герпеса, у детей с нормальным иммунитетом нет.

## **Дети**

Детям до 2 лет эту лекарственную форму препарата не применяют.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Ацикловир только частично абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Были случаи случайного приема пациентами до 20 г ацикловира без возникновения токсического эффекта. При случайном повторном передозировке приема ацикловира в течение нескольких дней возникают гастроэнтерологические (такие как тошнота и рвота) и неврологические симптомы (головная боль и спутанность сознания).

При передозировке внутривенного ацикловира повышается уровень креатинина сыворотки крови, азота мочевины крови и, соответственно, появляется почечная недостаточность. Неврологическими проявлениями передозировки могут быть спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кома.

### *Лечение*

Больного нужно тщательно обследовать для выявления симптомов интоксикации. Поскольку уровень ацикловира в крови хорошо выводится с помощью гемодиализа, последний следует применять в случае передозировки.

## **Побочные реакции**

*Со стороны крови и лимфатической системы*

Очень редко: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы*

Редко: гиперчувствительность.

*Психические расстройства и расстройства со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, головокружение.

Очень редко: возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Вышеуказанного неврологические реакции являются в общем обратимыми и обычно возникают у больных с почечной недостаточностью или другими факторами риска (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны респираторной системы и органов грудной клетки*

Редко: удушье.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе.

*Со стороны пищеварительной системы*

Редко: временный рост уровня билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз.

Очень редко: гепатит, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной ткани*

Часто: зуд, сыпь (также повышенная чувствительность к свету).

Нечасто: крапивница, ускоренная генерализованная потеря волос.

Поскольку причиной появления ускоренной генерализованной потери волос может быть много заболеваний и применения различных лекарственных средств, ее возникновения во время приема ацикловира не определен.

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна: алопеция, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

#### *Со стороны почек и мочевыделительной системы*

Редко: повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Очень редко: острая почечная недостаточность, боль в почках.

Боль в почках может быть связан с почечной недостаточностью и кристаллурия.

Следует контролировать состояние гидратации больного. Нарушение работы почек обычно быстро исчезают после пополнения уровня жидкости в организме пациента и / или снижения дозы или отмены препарата. В исключительных случаях может появиться острая почечная недостаточность.

#### *Общие расстройства*

Часто: повышенная утомляемость, повышение температуры тела.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в сухом, защищенном от света месте.  
Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А., Польша.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).