

## **Состав**

*действующее вещество:* ацикловир,

1 флакон содержит ацикловира 250 мг;

*вспомогательное вещество:* гидроксид натрия.

## **Лекарственная форма**

Лиофилизат для раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* белый или беловатый порошок, при разведении водой для инъекций быстро образуется свободный от частиц раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства для системного применения. Код АТХ J05A B01.

## **Фармакодинамика**

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида с высокой активностью *in vitro* и *in vivo* против вирусов герпеса, включающих вирус простого герпеса I и II типов, вирус *Varicella zoster*, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус. В культуре клеток ацикловир имеет наибольшую активность относительно вируса простого герпеса I типа, далее, по уменьшению активности, относительно вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster*, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса.

Ингибиторная активность ацикловира в отношении вируса простого герпеса I типа, вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна-Барра высокоселективна. Фермент тимидинкиназа в нормальной неинфицированной клетке не использует ацикловир как субстрат, поэтому он имеет очень низкую токсичность в отношении клеток человека. Однако закодированная в вышеупомянутых вирусах тимидинкиназа превращает ацикловир в монофосфат ацикловира, аналог нуклеозида, далее превращающийся в дифосфат, затем в трифосфат. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и задерживает репликацию вирусной ДНК.

При длительных или повторных курсах лечения тяжелобольных с пониженным иммунитетом могут возникать случаи уменьшенной чувствительности отдельных

штаммов вируса, которые могут не отвечать на лечение ацикловиром. Большинство клинических случаев нечувствительности связано с дефицитом вирусной тимидинкиназы, однако существуют сообщения о повреждении тимидинкиназы и ДНК-полимеразы. In vitro взаимодействие отдельных вирусов простого герпеса с ацикловиром может также приводить к формированию менее чувствительных штаммов. Взаимозависимость между чувствительностью отдельных вирусов простого герпеса in vitro и клиническими результатами лечения ацикловиром до конца не выяснена.

## **Фармакокинетика**

У взрослых конечный период полувыведения при внутривенном введении ацикловира составляет примерно 2,9 часа. Большинство препарата выводится в неизменном виде почками. Почечный клиренс ацикловира существенно выше клиренса креатинина, который указывает на то, что выведение препарата осуществляется почками не только путем гломерулярной фильтрации, но и тубулярной секреции.

9-карбоксиметоксиметилгуанин является единственным важным метаболитом ацикловира и составляет примерно 10-15% выводимого с мочой количества. Если ацикловир применяют через час после принятия 1 г пробенецида, конечный период полувыведения и площадь под кривой концентрация/время увеличиваются на 18% и 40% соответственно.

У взрослых средние уровни максимальной концентрации в плазме при стационарном состоянии ацикловира ( $C_{ssmax}$ ) после 1-часовой инфузии 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляют 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) и 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) соответственно. Соответствующие уровни минимальной концентрации в плазме при стационарном состоянии ацикловира ( $C_{ssmin}$ ) через 7 ч были 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) и 8,8 мкмоль (2 мкг/мл). У детей от 1 года аналогичные уровни  $C_{ssmax}$  и  $C_{ssmin}$  наблюдались, когда доза 250 мг/м<sup>2</sup> была заменена на 5 мг/кг, а доза 500 мг/м<sup>2</sup> заменена на 10 мг/кг.

У новорожденных и младенцев до 3 месяцев, которых лечили внутривенным введением 10 мг/кг в течение 1 часа с интервалом 8 часов,  $C_{ssmax}$  была 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл) и  $C_{ssmin}$  была 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Конечный уровень полувыведения у этих больных был 3,8 часа. У отдельной группы новорожденных и младенцев до 3 месяцев, которых лечили введением 15 мг/кг каждые 8 часов, были отмечены примерно пропорциональные повышения дозы с  $C_{max}$  - 83,5 мкмоль (18,8 мкг/мл) и  $C_{min}$  - 14,1 мкмоль (3,2 мкг/мл).

У пожилых людей общий клиренс снижался в соответствии с возрастом, что является следствием уменьшения клиренса креатинина, а также небольших изменений в конечном периоде полувыведения.

У больных хронической почечной недостаточностью средний конечный уровень полувыведения составляет 19,5 часа. Средний уровень полувыведения ацикловира во время гемодиализа составляет 5,7 часа. Уровень ацикловира в плазме крови во время диализа снижается примерно на 60%.

Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет примерно 50% соответствующей концентрации в плазме. Уровень связывания с белками плазмы крови относительно низкий (9-33%) и не изменяется при взаимодействии с другими лекарствами.

## **Показания**

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у больных с иммунодефицитом и тяжелого генитального герпеса у больных без иммунодефицита.

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

Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*.

Лечение герпетического энцефалита.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у новорожденных и младенцев до 3 месяцев.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к ацикловиру, валацикловиру или другим компонентам препарата.

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

Клинически важного взаимодействия ацикловира с другими лекарственными средствами не было обнаружено.

Ацикловир главным образом выделяется в неизменном виде почками путем канальцевой секреции, поэтому любое лекарство, имеющее аналогичный механизм выделения, может увеличивать концентрацию ацикловира в плазме.

Пробенецид и циметидин удлиняют период полувыведения ацикловира и увеличивают площадь под кривой концентрация/время, но ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира корректировать дозу не нужно.

У пациентов, одновременно лечащихся Зовираксом для внутривенного введения и другими препаратами, имеющими аналогичный механизм выделения, возможно потенциальное увеличение в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов. При одновременном применении ацикловира с иммуносупрессантом, применяемом при лечении больных после трансплантации органов, - мофетила микофенолатом - в плазме также повышается уровень ацикловира и неактивного метаболита мофетила микофенолата.

При применении лития одновременно с высокой дозой ацикловира внутривенно необходимо тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови из-за риска токсичности лития.

Осторожность (с контролем функции почек) необходима также при назначении Зовиракса для введения с препаратами, влияющими на функцию почек (такими как циклоспорин, такролимус).

Экспериментальное исследование пяти мужчин указывает на то, что сопутствующая терапия ацикловиром увеличивает AUC полностью введенного теофиллина примерно на 50%. Рекомендуется измерять концентрацию в плазме крови при одновременной терапии ацикловиром.

## **Особенности применения**

Адекватный уровень гидратации необходимо поддерживать пациентам, получающим ацикловир внутривенно или высоким дозам ацикловира перорально.

Внутривенные дозы следует вводить путем инфузии в течение одного часа во избежание оседания ацикловира в почках. Необходимо избегать быстрой или болюсной инъекции.

Риск поражения почек увеличивается при применении других нефротоксических препаратов. Необходимо быть внимательными при применении ацикловира внутривенно вместе с другими нефротоксическими препаратами.

### Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста

Ацикловир выводится из организма главным образом путем почечного клиренса, поэтому больным с почечной недостаточностью следует дозу снижать (см. Дозы и способ применения). У больных пожилого возраста также велика вероятность нарушения функции почек, поэтому для этой группы пациентов возможно

снижение дозы. Обе эти группы (больные с почечной недостаточностью и больные пожилого возраста) являются группами риска возникновения неврологических побочных реакций и поэтому должны находиться под контролем. По полученным данным, такие реакции являются обратимыми в случае прекращения лечения препаратом (см. раздел «Побочные реакции»).

Длительные или повторные курсы лечения ацикловиром лиц с ослабленным иммунитетом могут привести к выделению вирусных штаммов с пониженной чувствительностью, которые могут не отвечать на длительное лечение ацикловиром.

У больных, получающих высокие дозы препарата внутривенно, например для лечения герпетического энцефалита, следует учитывать показатели функции почек, особенно при дегидратации или наличии почечной недостаточности.

Разведенный Зовиракс для внутривенных инфузий имеет примерно pH 11,0 и не должен назначаться для перорального приема. Препарат содержит натрий (26 мг, примерно 1,13 ммоль). Это должно быть принято во внимание у пациентов, находящихся на натрий-контролируемой диете.

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

Зовиракс для внутривенного введения главным образом применяется для лечения больных, находящихся на стационарном лечении, поэтому информация о влиянии на способность управлять автомобилем и другими механизмами обычно не необходима. Исследований по изучению влияния Зовиракса на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось.

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

Информация о влиянии ацикловира на женскую фертильность отсутствует. В исследовании 20 пациентов мужского пола с нормальным числом сперматозоидов при пероральном применении в дозе до 1 г в сутки в течение шести месяцев не было выявлено клинически значимого влияния на количество сперматозоидов, моторику или морфологию.

В послерегистрационном реестре надзора за беременными задокументированы результаты применения беременным разных фармацевтических форм Зовиракса. Не выявлено увеличение количества врожденных пороков у детей, матери которых применяли Зовиракс во время беременности по сравнению с общей популяцией. Однако применять Зовиракс для инфузий нужно только в случаях, когда потенциальная польза для матери от применения препарата превышает

возможный риск для плода.

При пероральном приеме 200 мг ацикловира 5 раз в сутки ацикловир проникает в грудное молоко в концентрациях, составляющих 0,6-4,1 уровня ацикловира в плазме крови. Потенциально ребенок, кормящийся этим молоком, может усвоить ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Нужно с осторожностью назначать ацикловир кормящим грудью, с учетом соотношения риск/польза для ребенка.

### **Способ применения и дозы**

Применяют медленной внутривенной инфузии в течение не менее 1 часа.

Курс лечения Зовираксом для внутривенного введения обычно длится 5 дней, но он может быть изменен в зависимости от состояния пациента и ответной реакции на терапию. Лечение герпетического энцефалита длится обычно 10 дней. Лечение инфекций у новорожденных, вызванных вирусом простого герпеса, длится обычно 14 дней при поражении кожи и слизистых и 21 день – при диссеминации и поражении центральной нервной системы.

Продолжительность профилактического применения Зовиракса для внутривенного введения определяется продолжительностью периода риска инфицирования.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, Зовиракс для внутривенного введения следует назначать в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, у больных с иммунодефицитом или больных герпетическим энцефалитом Зовиракс для внутривенного введения следует назначать в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Пациентам, больным ожирением, следует назначать дозу в расчете на идеальную, а не на реальную массу тела.

### Дети

Дозы для детей от 3 месяцев до 12 лет рассчитываются на единицу поверхности тела.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, Зовиракс для

внутривенного введения следует назначать в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, у детей с иммунодефицитом или с герпетическим энцефалитом Зовиракс для внутривенного введения назначают в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Доза Зовиракса для введения новорожденным и младенцам в возрасте до 3 месяцев рассчитывается на основе массы тела ребенка.

Рекомендуемый режим лечения для новорожденных и младенцев до 3 месяцев с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, составляет 20 мг/кг/массы тела каждые 8 часов в течение 21 дней при диссеминированной форме и поражении центральной нервной системы или 14 дней при заболевании, ограничивающемся кожей, и слизистыми.

Детям и младенцам с нарушением функции почек дозу следует модифицировать в соответствии со степенью нарушения этой функции (см. Больные почечной недостаточностью).

#### Больные пожилого возраста

Следует иметь в виду возможность нарушения функции почек у больных пожилого возраста и дозу препарата нужно соответственно изменить (см. Больные почечной недостаточностью). Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

#### Больные почечной недостаточностью

Внутривенно Зовиракс следует с осторожностью применять для лечения больных почечной недостаточностью. Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Следующие изменения в дозировке необходимо сделать в зависимости от показателей клиренса креатинина.

Взрослые:

<b>Клиренс креатинина</b>	<b>Рекомендуемая дозировка</b>
25 - 50 мл/мин	5-10 мг/кг массы тела каждые 12 часов
10 - 25 мл/мин	5-10 мг/кг массы тела каждые 24 часа

0 (анурия) – 10 мл/мин	Для больных, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на гемодиализе, 2,5-5 мг/кг каждые 24 часа и после сеанса гемодиализа
------------------------	--

Дети:

<b>Клиренс креатинина</b>	<b>Рекомендуемая дозировка</b>
25 – 50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 12 часов
10 – 25 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа
0 (анурия) – 10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Для больных, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или гемодиализе, 125-250 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела или 10 мг/кг массы тела каждые 24 часа и после сеанса гемодиализа

### Способ введения

Необходимую дозу Зовиракса вводят путем медленной внутривенной инфузии в течение не менее 1 ч независимо от вводимой дозы.

Сначала содержимое флакона Зовиракса для внутривенного введения нужно растворить в соответствующем объеме воды для инъекций или в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций. Для получения раствора, 1 мл которого будет содержать 25 мг ацикловира, 250 мг растворяют в 10 мл жидкости.

После добавления жидкости следует слегка встряхнуть флакон, пока содержимое полностью не растворится.

Для получения раствора для введения приготовленный, как указано выше, раствор далее разводят до получения концентрации не более 5 мг/мл (0,5 %): раствор, образовавшийся после растворения 250 мг ацикловира в 10 мл воды для инъекций ( или 0,9% растворе натрия хлорида), добавляется к выбранному раствору для инфузий, как будет указано ниже.

Для детей и младенцев, когда необходимо свести к минимуму объем вводимой жидкости, рекомендуется, чтобы 4 мл разбавленного раствора (100 мг

ацикловира) добавлялись к 20 мл жидкости для инфузий.

Для взрослых рекомендуемый объем жидкости для инфузий должен быть не менее 100 мл, даже если концентрация ацикловира будет ниже 0,5%. Поэтому 100 мл жидкости для инфузий необходимо использовать для введения Зовиракса в дозах 250 мг и 500 мг (10 или 20 мл разбавленного раствора). При необходимости применения больших доз препарата (500-1000 мг ацикловира) объем жидкости для инфузий нужно увеличить до 200 мл.

После растворения, как рекомендовано выше, Зовиракс для внутривенного введения совместим с нижеуказанными жидкостями для приготовления инфузионных растворов и сохраняет стабильность в течение 12 ч при комнатной температуре (15-25 °C):

- 0,45% или 0,9% раствор хлорида натрия;
- 0,18% раствор хлорида натрия и 4% раствор глюкозы;
- 0,45% раствор хлорида натрия и 2,5% раствор глюкозы;
- раствор Хартмана.

При приготовлении растворов для внутривенных инфузий, как указано выше, образуется концентрация ацикловира не более 0,5%.

В связи с тем, что Зовиракс для внутривенного введения не содержит каких-либо antimicrobial консервантов, растворение и разведение препарата следует проводить в асептических условиях непосредственно перед применением, неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Если появляется помутнение или кристаллизация, такие растворы непригодны и уничтожаются.

## **Дети**

Применяют с рождения.

## **Передозировка**

При передозировке ацикловира путем введения повышается уровень сывороточного креатинина, азота мочевины крови и, соответственно, появляется почечная недостаточность. Неврологическими проявлениями передозировки могут быть спутанность сознания, галлюцинации, возбуждения, судороги и запятая.

Ацикловир очень хорошо элиминируется из крови с помощью гемодиализа, поэтому этот метод можно успешно применять при лечении передозировки.

## **Побочные реакции**

Побочные действия, сведения о которых приведены ниже, классифицированы по органам и системам и частоте возникновения. Категории по частоте возникновения: очень часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , не часто  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ , редко  $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ , очень редко  $< 1/10000$ .

### *Кровь и лимфатическая система*

Не часто: снижение гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).

### *Иммунная система*

Очень редко: анафилаксия.

### *Психические расстройства и нарушения со стороны нервной системы*

Очень редко: головные боли, головокружение, возбужденность, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Вышеприведенные неврологические реакции являются в целом обратными и обычно наблюдаются при применении для лечения больных с почечной недостаточностью и с другими факторами риска (см. раздел «Особенности применения»).

### *Сердечно-сосудистая система*

Часто: флебит.

### *Респираторная система и органы грудной клетки*

Очень редко: одышка.

### *Гастроэнтерологическая система*

Часто: тошнота, рвота.

Очень редко: диарея, боли в животе.

### *Гепатобилиарная система*

Часто: обратимое повышение уровня печеночных ферментов.

Очень редко: обратимое повышение уровня билирубина, желтуха, гепатит.

## *Кожа и подкожные ткани*

Часто: зуд, крапивница, сыпь (включая светочувствительность).

Не часто: учащенное диффузное выпадение волос. Поскольку выпадение волос может быть связано с большим количеством болезней и лекарств, четкой связи с ацикловиром обнаружено не было.

Очень редко: ангионевротический отек.

## *Почки и мочевыделительная система*

Часто: повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

Это может быть связано с нарушением водно-электролитного обмена. Чтобы избежать этого эффекта, препарат не следует вводить путем внутривенного болюса, а только путем медленной инфузии продолжительностью не менее 1 часа.

Очень редко: нарушение функции почек, ОПН, боль в почках.

Необходимо поддерживать адекватную гидратацию этих больных. Нарушение функции почек, как правило, быстро проходит после регидратационной терапии и/или уменьшения дозы или полной отмены препарата. Развитие ОПН, однако, может наблюдаться в исключительных случаях.

Боль в почках может быть ассоциирована с почечной недостаточностью и кристаллурией.

## *Общие расстройства*

Очень редко: утомляемость, лихорадка, местные воспалительные реакции.

Тяжелые местные воспалительные реакции, иногда приводящие к повреждению кожи, наблюдаются при внутривенном введении Зовиракса, когда он по неосторожности попадает в окоლოსосудистые ткани.

## **Срок годности**

5 лет.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Готовый раствор не замораживать.

**Упаковка**

Лиофилизат в стеклянных флаконах. По 5 флаконов в картонной упаковке в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Мануфактуринг С.П.А. (Италия)/ GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. (Italia)

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

Strada Provinciale Asolana 90, (loc. San Polo) - 43056 Torrile (Parma), Italy./, Страда Провинсиаль Асолана 90, (район Сан Поло) - 43056 Торриле (Парма), Италия.

**Источник инструкции**

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