

Состав

действующее вещество: aciclovir;

1 флакон содержит ацикловира натриевой соли стерильной в пересчете на ацикловир – 250 мг.

Лекарственная форма

Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого цвета.

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* в отношении вирусов герпеса, включающих вирус простого герпеса I и II типов, вирус *Varicella zoster*, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус. В культуре клеток ацикловир имеет наибольшую активность в отношении вируса простого герпеса I типа, далее, по убыванию активности, в отношении вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster*, вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса.

Ингибиторная активность ацикловира в отношении вируса простого герпеса I типа, вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна – Барр высокоселективная. Фермент тимидинкиназа в нормальной неинфицированной клетке не использует ацикловир как субстрат, поэтому он имеет очень низкую токсичность в отношении клеток человека. Однако закодированная в вышеуказанных вирусах тимидинкиназа превращает ацикловир в монофосфат ацикловира, аналог нуклеозида, который далее превращается в дифосфат, потом 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 связаны с дефицитом

вирусной тимидинкиназы, однако есть 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. Большая часть 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, а и тубулярной секреции.

9-карбоксиметоксиметилгуанин является единственным важным метаболитом ацикловира и составляет примерно 10–15 % количества, что выводится с мочой. Если ацикловир применяют через час после принятия 1 грамма 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 равновесном 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 равновесном состоянии ацикловира (C_{ssmin}) через 7 часов 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 в возрасте от 1 года аналогичные уровни C_{ssmax} и C_{ssmin} наблюдались, когда дозу 250 мг/м² было заменено на 5 мг/кг, а дозу 500 мг/м² заменено на 10 мг/кг.

У новорожденных и младенцев в возрасте 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), а C_{ssmin} была 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Конечный уровень полувыведения у этих пациентов был 3,8 часа. В отдельной группе новорожденных и младенцев в возрасте 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 людей пожилого возраста общий клиренс снижался соответственно возрасту, что является следствием уменьшения клиренса креатинина, а также небольших изменений в конечном периоде полувыведения.

У пациентов с 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 во время диализа снижается примерно на 60 %.

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

Показания

- Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом и тяжелого генитального герпеса у пациентов без иммунодефицита.
- Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом.
- Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*.
- Лечение герпетического энцефалита.
- Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у новорожденных и младенцев в возрасте до 3 месяцев.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ацикловиру, валацикловиру.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Ацикловир главным образом выделяется в неизменном виде почками путем канальцевой секреции, поэтому любые лекарства, имеющие аналогичный механизм выделения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме.

Пробенецид и циметидин увеличивают период полувыведения ацикловира и увеличивают площадь под кривой концентрация/время, но, учитывая широкий терапевтический индекс ацикловира, корректировать дозу не нужно.

У пациентов, которые одновременно лечатся Герпевиром 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, который применяется при лечении пациентов 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) нужна также при назначении Герпевира для внутривенного введения с препаратами, влияющими на функцию почек (такими как циклоспорин, такролимус).

В экспериментальном исследовании при участии пяти мужчин выявлено, что сопутствующая терапия ацикловиром увеличивает AUC полностью введенного теофиллина примерно на 50 %. Рекомендуется измерять концентрацию в плазме при одновременной терапии ацикловиром.

Особенности применения

Адекватный уровень гидратации необходимо поддерживать у пациентов, которые получают ацикловир внутривенно или высокие дозы ацикловира перорально.

Внутривенные дозы следует вводить путем инфузии в течение одного часа, чтобы избежать 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 почками, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью следует уменьшать дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»). У лиц пожилого возраста также большая вероятность нарушения функции почек, поэтому для этой группы пациентов также возможно уменьшение дозы. Обе эти группы (пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста) являются группами риска возникновения неврологических побочных реакций и поэтому должны

находиться под пристальным контролем. Такие реакции обычно обратимы в случае прекращения лечения препаратом (см. раздел «Побочные реакции»).

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

Если пациент получает высокие дозы препарата внутривенно, например для лечения герпетического энцефалита, следует принимать во внимание показатели функции почек, особенно в случаях дегидратации или наличия почечной недостаточности.

Разведенный Герпевир для внутривенных инфузий имеет рН примерно от 10,7 до 11,7 и не должен назначаться для перорального приема. Препарат содержит натрий - 24,4 мг. Это следует учитывать, если пациент соблюдает диету с контролируемым содержанием натрия.

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

Герпевир для внутривенного введения главным образом применяется для лечения пациентов, находящихся на стационарном лечении, поэтому обычно информация о влиянии на способность управлять автомобилем и другими механизмами не является необходимой. Исследований по изучению влияния лекарственного средства 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 при участии 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 пострегистрационном реестре наблюдения за беременными задокументировано результаты применения беременным различных фармацевтических форм ацикловира. Не выявлено увеличения количества врожденных пороков у детей, матери которых применяли ацикловир во время беременности по сравнению с общей популяцией. Однако применять ацикловир для инфузий нужно лишь 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, которого кормят этим молоком, может усвоить ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Нужно с осторожностью назначать ацикловир женщинам, кормящим грудью, с учетом соотношения риск/польза.

Способ применения и дозы

Применяют путем медленной внутривенной инфузии в течение не менее 1 часа.

Курс лечения Герпевиром для внутривенного введения обычно длится 5 дней, но продолжительность может быть изменена в зависимости от состояния пациента и соответствующей 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 оболочек и 21 день – при диссеминации и поражении центральной нервной системы.

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

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

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

Пациентам с ожирением следует назначать дозу из расчета 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*, Герпевир для внутривенного введения следует назначать в дозе 250 мг/м² поверхности тела каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, у детей с иммунодефицитом или с герпетическим энцефалитом Герпевир для внутривенного введения назначают в дозе 500 мг/м² поверхности тела каждые 8 часов при условии нормальной функции почек.

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

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

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

Пациенты пожилого возраста

Следует иметь в виду возможность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, и дозу препарата нужно соответственно изменить (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже). Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Пациенты с почечной недостаточностью

Внутривенно Герпевир нужно с осторожностью применять для лечения пациентов с почечной недостаточностью. Следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

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

Взрослые:

Клиренс креатинина	Рекомендуемая дозировка
---------------------------	--------------------------------

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 пациентов, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на гемодиализе, – 2,5–5 мг/кг массы тела каждые 24 часа и после сеанса гемодиализа

Дети:

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

Способ введения

Необходимую дозу Герпезира вводят путем медленной инфузии в течение не менее 1 часа независимо от вводимой дозы.

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

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

Для получения раствора для внутривенного введения приготовленный как указано выше раствор дальше 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 рекомендованный 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 Герпевира 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, Герпевир для внутривенного введения совместим с нижеприведенными жидкостями для приготовления инфузионных растворов и сохраняет стабильность в течение 12 часов при комнатной температуре (15–25 °C):

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

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

В связи с тем, что Герпевир для внутривенного введения не содержит каких-либо antimicrobных 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 для применения и подлежат уничтожению.

Дети

Применять от рождения.

Передозировка

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

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

Побочные реакции

Побочные действия, приведенные ниже, классифицированы по органам и системам и по 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 расстройства со стороны нервной системы.

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

Вышеприведенные неврологические реакции являются в общем обратимы и обычно наблюдаются при применении пациентам с почечной недостаточностью и 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, боль 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 выявлено 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. Для того чтобы избежать этого эффекта, лекарственное средство не следует вводить путем внутривенного болюса, а лишь путем медленной инфузии продолжительностью не менее 1 часа.

Очень редко: нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в почках.

Нужно поддерживать адекватную гидратацию этих пациентов. Нарушение функции почек, как правило, быстро проходит после регидратационной терапии и/или уменьшения дозы или полной отмены лекарственного средства. Развитие острой почечной недостаточности, 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, которые иногда приводят к повреждению кожи, наблюдаются при внутривенном введении ацикловира, когда он по неосторожности попадает в околосоудистые ткани.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 250 мг во флаконе; по 10 флаконов в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

??????, 01032, ? . ????, ?? . ??????????????, 139.

Источник инструкции

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