

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**АЦИК®
(ACIC®)**

Склад:

діюча речовина: aciclovir;

1 таблетка містить ацикловіру 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), коповідон (кополівідон)*, магнію стеарат;

1 таблетка містить ацикловіру 400 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), коповідон (кополівідон)*, магнію стеарат.

*коповідон та кополівідон – синоніми.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 200 мг: таблетки білого кольору, круглої форми з лінією розлому з одного боку; таблетки по 400 мг: двоопуклі таблетки білого кольору, круглої форми з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні препарати прямої дії.
Код АТХ J05A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацикловір активний щодо вірусу простого герпесу I та II типів (*Herpes simplex*), вірусу оперізувального лишая (*Varicella zoster*), вірусу Епштейна–Барр, цитомегаловірусу.

Противірусна активність препарату є високовибірковою та зумовлена його конкурентною взаємодією з ферментом вірусу тимідинкіназою. Під впливом тимідинкінази виникає перетворення ацикловіру в моно-, ди-, а потім у трифосфат ацикловіру, останній вбудовується в ДНК, яка синтезується для нових вірусів. Таким чином формується вірусна ДНК, яка у своїй структурі містить дефект, що призводить до пригнічення реплікації нових генерацій вірусів.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можуть траплятися випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, які не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження вірусної тимідинкінази та ДНК. *In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування менш чутливих штамів. Взаємозалежність між чутливістю окремих вірусів простого герпесу *in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з'ясована.

Фармакокінетика.

Ацикловір лише частково всмоктується в кишечнику. Пікові концентрації у плазмі крові, визначені у рівноважному стані після повторних пероральних доз 200 мг і 400 мг ацикловіру, які приймали кожні 4 години 5 разів на добу, становили у середньому $3,02 \pm 0,5$ мкмоль/л і $5,21 \pm 1,32$ мкмоль/л відповідно. Через 24 години після прийому препарату ацикловір не виявляється в організмі. У дорослих об'єм розподілу у рівноважному стані становить $50 \pm 8,7$ л/м².

Зв'язування з білками становить 9-33 %.

У пацієнтів зі здоровими нирками 62-91 % ацикловіру виводиться у незміненому вигляді, а 10-15 % – у вигляді 9-карбоксиметоксиметилгуаніну. Період напіввиведення після внутрішньовенного введення становить у дорослих $2,87 \pm 0,76$ години. Якщо ацикловір приймали через 1 годину після введення 1 г пробенециду, період напіввиведення з плазми

крові подовжувався на 18 %, а площа під кривою «концентрація–час» (AUC) збільшувалася на 40 %. При біодоступності близько 20 % приблизно 80 % загальної дози ацикловіру виводиться з калом.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19,5 години. При гемодіалізі період напіввиведення становить 5,7 години, концентрація ацикловіру у плазмі крові знижується приблизно на 60 %.

Концентрація препарату у цереброспінальній рідині становить приблизно 50 % від відповідної концентрації у плазмі крові. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (від 9 до 33 %), і при взаємодії з іншими лікарськими засобами він не змінюється.

При одночасному застосуванні ацикловіру та зидовудину для лікування ВІЛ-інфікованих хворих не було виявлено ніяких змін фармакокінетики цих препаратів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес.

Профілактика рецидивів інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з нормальним імунітетом.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з імунodefіцитом.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (оперізувальний лишай і вітряна віспа).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ацикловіру або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Профілактичне застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок або анурією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно важливої взаємодії ацикловіру з іншими лікарськими засобами не було виявлено.

Ацикловір виділяється, головним чином, у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які лікарські засоби, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та AUC. При одночасному застосуванні з імуносупресантами під час лікування хворих після трансплантації органів рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату у плазмі крові також підвищується, але, враховуючи широкий терапевтичний індекс ацикловіру, коригувати дозу не потрібно.

Супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введенного теофіліну приблизно на 50%. Рекомендується вимірювати концентрацію в плазмі крові при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму, головним чином, шляхом ниркового кліренсу, тому хворим із нирковою недостатністю дозу слід зменшувати. У хворих літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може знадобитися зменшення дози. Хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку мають ризик виникнення неврологічних побічних реакцій, тому їм потрібен пильний нагляд лікаря. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом.

Таблетки Ацик® містять лактозу, тому їх не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Тривалі або повторні курси лікування ацикловіром осіб з дуже ослабленим імунітетом можуть призвести до виділення вірусних штамів зі зниженою чутливістю, які можуть не відповідати на тривале лікування ацикловіром.

Ризик ураження нирок збільшується при сумісному застосуванні з іншими нефротоксичними препаратами.

Наявні дані клінічних досліджень не є достатніми для того, щоб зробити висновок, що лікування ацикловіром знижує частоту ускладнень, пов'язаних із вітряною віспою, у імунокомпетентних пацієнтів.

Слід звертати особливу увагу на підтримку адекватного рівня гідратації хворих, які отримують високі дози ацикловіру.

У ряді повідомлень є кілька випадків, коли застосування ацикловіру можна безсумнівно підозрювати у причині розвитку гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП). А у двох літературних звітах це було підтверджено патч-тестами. Оскільки цей стан можна сплутати із герпетичною висипкою, важливо бути попередженим, що ацикловір може потенційно спричинити шкірну реакцію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У післяреєстраційний період нагляду за вагітними задокументовано результати застосування вагітним різних фармацевтичних форм Ацику[®]. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували Ацик[®] під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати таблетки Ацику[®] потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для матері перевищує ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір проникає у грудне молоко в концентраціях, що становлять 0,6-4,1 % від відповідного рівня ацикловіру у плазмі крові. Потенційно дитина, яку годують молоком, може засвоїти ацикловір у дозі до 0,3 мг/кг маси тіла на добу. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, потрібно з обережністю, враховуючи співвідношення ризик/користь.

Інформація щодо впливу ацикловіру на жіночу фертильність відсутня. У дослідженні 20 пацієнтів чоловічої статі з нормальним числом сперматозоїдів при пероральному застосуванні у дозі до 1 г на добу протягом 6 місяців не було виявлено клінічно значущого впливу на кількість сперматозоїдів, рухливість або морфологію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат (можливі побічні ефекти з боку нервової системи) рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати цілими, запиваючи водою, після вживання їжі. При застосуванні високих доз ацикловіру слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, необхідно приймати таблетки Ацик[®] у дозі 200 мг 5 разів на добу із приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути продовжено.

Для хворих з тяжким імунодефіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією в кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку рецидивного герпесу найкраще починати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

Профілактика рецидивів (супресивна терапія) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Хворим із нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Ацик[®] слід приймати по 200 мг 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом. Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати 400 мг 2 рази на добу з

12-годинним інтервалом. Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого Ацику® до 200 мг, які приймають 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом. У деяких хворих радикальне поліпшення спостерігається після прийому добової дози Ацику® 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію Ациком® потрібно періодично переривати з інтервалом 6-12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хворим з імунodefіцитом таблетки Ацику® в дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом.

Для хворих зі значним імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією кишечника дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактики залежить від тривалості періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом оперізувального герпесу, потрібно приймати ацикловір у дозі 800 мг 5 разів на добу з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду.

Лікування має тривати 7 днів.

Для хворих після трансплантації кісткового мозку або для хворих зі зниженою засвоюваністю у кишечнику краще застосовувати внутрішньовенне введення.

Лікування слід розпочинати якомога раніше після початку захворювання. Результат буде кращий, якщо лікування розпочинати впродовж перших 72 годин після появи висипань.

Діти

Для лікування та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дітям віком від 2 років з імунodefіцитом можна застосовувати такі ж дози, як для дорослих.

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначається 800 мг Ацику® 4 рази на добу, діти від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг Ацику® 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

Спеціальних даних щодо застосування Ацику® для профілактики (запобігання рецидивам) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, або для лікування інфекцій, спричинених вірусом оперізувального герпесу, у дітей з нормальним імунітетом немає.

Більш точно разову дозу препарату можна розраховувати за масою тіла дитини як 200 мг/кг маси тіла (не перевищувати 800 мг) ацикловіру 4 рази на добу.

Спеціальних даних щодо застосування ацикловіру для профілактики (запобігання рецидивам) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, або для лікування інфекцій, спричинених вірусом оперізувального герпесу, у дітей з нормальним імунітетом немає.

Дітям віком до 2 років цю лікарську форму препарату не застосовують.

Пацієнти літнього віку

Можливе порушення функції нирок у хворих літнього віку, тому дозу препарату для них слід відповідно змінити. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Ниркова недостатність

Ацик® слід з обережністю призначати хворим із нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Для лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок може бути достатнім зниження дози ацикловіру (див. таблицю).

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю				
Показання	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²)	Креатинін сироватки крові (мкмоль/л або мг/дл)		Дози
		жінки	чоловіки	
Інфекції простого герпесу	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,45	200 мг ацикловіру 2 рази на добу, кожні 12 годин

Герпес зостер (оперізувальний лишай)	25-10	280-550 3,17-6,22	370-750 4,18-8,45	800 мг ацикловіру 3 рази на добу, кожні 8 годин
	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,45	800 мг ацикловіру 2 рази на добу, кожні 12 годин

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям від 2 років.

Передозування.

Симптоми: при випадковому передозуванні ацикловіру протягом кількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми.

Неврологічними проявами передозування можуть бути головний біль, сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування: хворого слід ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Рекомендується промивання шлунка, симптоматичне лікування. У зв'язку з тим, що ацикловір добре елімінується за допомогою гемодіалізу, його слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Категорії частоти небажаних явищ, наведених нижче, є приблизними оцінками. Для більшості явищ обсяг відомостей для оцінки не був достатнім.

Частоту побічних реакцій класифікують таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (за наявних відомостей оцінити не можна).

З боку системи крові.

Дуже рідко: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілактичні реакції.

З боку центральної нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: галюцинації, сонливість, дезорієнтація в часі та просторі.

Рідко: безсоння.

Дуже рідко: збудження, тремор, атаксія, психотичні симптоми, судоми, енцефалопатія, кома, сплутаність свідомості, дизартрія.

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай виникають при лікуванні хворих із нирковою недостатністю або з іншими факторами ризику.

З боку дихальної системи.

Рідко: задишка.

З боку травного тракту.

Часті: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

Гепатобіліарні порушення.

Рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів.

Дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри.

Часто: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість).

Нечасто: кропив'янка, прискорене дифузне випадіння волосся.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Оскільки випадіння волосся може бути пов'язано з застосуванням великої кількості лікарських засобів, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

У ряді повідомлень є кілька випадків, коли застосування ацикловіру можна безсумнівно підозрювати у причині розвитку ГГЕП.

З боку сечовидільної системи.

Рідко: збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність, біль у нирках, який може бути асоційований з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади.

Нечасто: підвищена втомлюваність, гарячка.

Термін придатності.

Таблетки по 200 мг: 5 років.

Таблетки по 400 мг: 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 200 мг: по 5 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 400 мг: по 5 таблеток у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ/Salutas Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина/

Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Germany.