

From:

To:

Date: 2/14/2022 5:41:59 AM

Subject:

Attachments: .wmf
.thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОВІРАКС™
(ZOVIRAX™)

Склад:

діюча речовина: ацикловір,

1 таблетка містить ацикловіру 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, повідон К 30, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, округлі, двоопуклі таблетки з написом GXCL3 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ J05A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з інгібіторною активністю *in vivo* та *in vitro* відносно вірусу герпесу людини, що включає вірус простого герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір виявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, за зменшенням активності, проти вірусу простого герпесу II типу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа в нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія відносно клітин організму-господаря є мінімальною. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна-Барр, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру – аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можливе зменшення 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 абсорбується в кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) у плазмі після прийому дози 200 мг з 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл) а рівень у плазмі (C_{ssmin}) – 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). Відповідні C_{ssmax} рівні після доз 400 мг і 800 мг з 4-годинним інтервалом становлять 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) та 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) та еквівалентні C_{ssmin} рівні були 2,7 мкмоль (0,6 мкг/мл) та 4 мкмоль (0,9 мкг/мл).

У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 год. Більшість препарату виводиться в незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру суттєво вищий за кліренс креатиніну, що вказує на те, що виведення препарату нирками здійснюється шляхом не лише гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру, який може бути визначений у сечі, і становить приблизно 10-15% застосованої дози. Якщо ацикловір застосовують через годину після прийому 1 г пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація/час збільшуються на 18 % і 40 % відповідно.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий рівень напіввиведення становить 19,5 год. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 год. Рівень ацикловіру в плазмі під час діалізу знижується приблизно на 60 %.

Концентрація препарату у цереброспінальній рідині становить приблизно 50 % від відповідної концентрації у плазмі. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (від 9 до 33 %) і при взаємодії з іншими ліками 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 вірусних інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес.
- Супресія (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* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Протипоказання. Підвищена чутливість до ацикловіру, валацикловіру або до інших компонентів препарату.

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 препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та

збільшують площу під кривою концентрація/час. При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні хворих після трансплантації органів, - мофетилу мікофенолатом - в плазмі крові також підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту мофетилу мікофенолату, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

Експериментальне дослідження п'яти чоловіків вказує на те, що супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введеного теофіліну приблизно на 50%. Рекомендується вимірювати концентрацію в плазмі при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим з нирковою недостатністю дозу слід зменшувати (див. «Спосіб застосування та дози»). У хворих літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів теж може бути потрібним зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних дій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних реакцій. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

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

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 з вітряною віспою, у імунокомпетентних пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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 шести місяців, не було виявлено клінічно значущого впливу на кількість сперматозоїдів, моторику або морфологію.

У післяреєстраційному реєстрі нагляд за вагітними задокументовано результати застосування вагітним різних фармацевтичних форм Зовіраксу. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували Зовіракс під час вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати таблетки Зовіраксу потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір виявляється у грудному молоці в концентраціях, що становлять 0,6-4,1 рівня ацикловіру у плазмі крові. Потенційно дитина, яку годують цим 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.

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем і іншими механізмами слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій препарату. Клінічних досліджень впливу ацикловіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось. Крім того, фармакологія ацикловіру не дає підстав очікувати будь-якого негативного впливу.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід приймати цілою, запиваючи водою. 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 Зовіраксу в 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 імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) чи для хворих зі зниженою абсорбцією у 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 рецидивуючого герпесу найкраще починати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

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

У хворих з нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Зовіраксу в дозі 200 мг приймають 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом.

Для зручності більшість пацієнтів можуть приймати 400 мг Зовіраксу 2 рази на добу з приблизно 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблеток Зовіраксу 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 загальної добової дози Зовіраксу 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію Зовіраксом 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 Зовіраксу в дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом. Для хворих зі значним імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактики залежить від тривалості періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом вітряної віспи та оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки Зовіраксу у дозі 800 мг 5 разів на добу з приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 днів.

Хворим з тяжким імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або хворим зі зниженою абсорбцією у кишечнику краще застосовувати внутрішньовенне введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку захворювання, результат буде кращий, якщо лікування почати відразу ж після появи висипань.

Діти

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у дітей з імунodefіцитом віком від 2 років можна застосовувати дози як для дорослих. Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначають 800 мг Зовіраксу 4 рази на добу, діти віком від 2 до 6 років можуть одержувати 400 мг Зовіраксу 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 5 днів.

Більш точно разову дозу препарату можна розрахувати за масою тіла дитини як 20 мг/кг маси тіла (не перевищувати 800 мг) Зовіраксу 4 рази на добу.

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

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами герпесу, у новонароджених та дітей віком до 3 місяців застосовують Зовіракс, ліофілізат для розчину для

інфузій.

Пацієнти літнього віку

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату для них потрібно відповідно змінити (див. *Ниркова недостатність*). Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму у пацієнтів літнього віку, які отримують високі дози Зовіраксу.

Ниркова недостатність

Зовіракс слід з обережністю призначати хворим з нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

При профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з нирковою недостатністю рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте для хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) рекомендується встановити дозу 200 мг 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 год.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес), для хворих зі значно зниженим імунітетом рекомендується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) встановити дозу 800 мг 2 рази на добу з приблизно 12-годинним інтервалом, а для хворих з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну в межах 10-25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно 8 год.

Діти.

Таблетки Зовіраксу застосовують дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Були випадки ненавмисного внутрішнього прийому пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом декількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

При передозуванні внутрішньовенного ацикловіру підвищується рівень креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові і, відповідно, з'являється ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування

Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки рівень ацикловіру в крові добре елімінується за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

Побічні дії, відомості про які наведено нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою їх виникнення. Категорії частоти: дуже часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ та $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ та $< 1/100$, рідко $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$, дуже рідко $< 1/10\ 000$.

Кров і лімфатична система

Дуже рідко: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

Імунна система

Рідко: анафілаксія.

Психічні порушення та розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

Дуже рідко: збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оборотними і звичайно виникають у хворих з нирковою недостатністю або іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Респіраторна система та органи грудної клітки

Рідко: задишка.

Гастроентерологічна система

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

Гепатобіліарна система

Рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів.

Дуже рідко: жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Часто: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість).

Нечасто: кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язане з великою кількістю хвороб і застосовуваних ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Нирки та сечовидільна система

Рідко: збільшення рівня сечовини та креатиніну крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади

Часто: стомлюваність, гарячка.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі нижче 25 °C у сухому місці.

Упаковка. По 5 таблеток у блістері з полівінілхлориду, полівініліденхлориду, папіру та алюмінію із захистом від відкриття дітьми; по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Глаксо Веллком С.А. (Іспанія)/Glaxo Wellcome S. A. (Spain).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/ Glaxo Wellcome S.A., Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero,

Burgos, Spain.