

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

МЕДОВІР (MEDOVIR)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить ацикловір еквівалентно ацикловіру безводному 400 мг або 800 мг;
допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, для таблеток по 400 мг – еритрозин (Е 127), для таблеток по 800 мг – барвник індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 400 мг – рожеві круглі, плоскі таблетки з рискою з одного боку, діаметром приблизно 12,7 мм (допускаються білі вкраплення).

таблетки по 800 мг – світло-блакитні капсулоподібні таблетки з надписом «МС», з рискою з одного боку, розмірами 17,5 x 8 мм (допускаються білі вкраплення).

Фармакотерапевтична група.

Противірусні 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-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір проявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, зі зменшенням активності, проти вірусу простого герпесу II типу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у 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-Барра, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру – аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у 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 у кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація (C_{ssmax}) у плазмі крові після прийому дози 200 мг з 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), і відповідно рівень у плазмі крові (C_{ssmin}) буде 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 години. Більшість препарату виводиться у 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 застосовувати через 1 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 години. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 години. Рівень ацикловіру у плазмі крові 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 *Varicellazoster* (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 у плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою «концентрація/час». При одночасному застосуванні з імуносупресантами у хворих після трансплантації органів також підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату у плазмі, але, з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру, коригувати дозу не потрібно.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим із нирковою недостатністю дозу слід зменшувати (див. «Спосіб застосування та дози»). У хворих літнього віку також велика імовірність 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 реакцій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення таких побічних реакцій. За отриманими даними, такі реакції є загалом оборотними у разі припинення лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальадсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності застосовувати таблетки Медовіру потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для матері перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на день ацикловір проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять 0,6-4,1 % від відповідного рівня ацикловіру у плазмі крові. Дитина, яку годують таким молоком, потенційно 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 та 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-який негативний вплив.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати цілими, запиваючи водою. Для досягнення необхідного дозування застосовують таблетки з відповідним вмістом діючої речовини. 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 ацикловір у дозі 200 мг 5 разів на день із приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду доби.

Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути подовжене.

У хворих із тяжким імунodefіцитом (наприклад, після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою абсорбцією ацикловіру у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосовувати відповідну дозу для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно розпочинати 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, ацикловір у дозі 200 мг слід приймати 4 рази на добу з приблизно 6-годинним інтервалом.

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

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого ацикловіру до 200 мг, які слід приймати пацієнтам 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

У деяких хворих значне поліпшення спостерігається після прийому добової дози ацикловіру 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію Медовіром 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 ацикловіру 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 у 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 вірусами вітряної віспи та оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки Медовіру у дозі 800 мг 5 разів на день з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду доби. Лікування повинно тривати 7 діб.

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

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

Діти

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

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років слід призначати 800 мг Медовіру 4 рази на добу, дітям віком від 2 до 6 років можна призначати 400 мг Медовіру 4 рази на день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Точніше дозу препарату розраховують за масою тіла дитини – 20 мг/кг маси тіла на добу (не перевищувати 800 мг) Медовіру, розподілену на 4 прийоми.

Спеціальних даних щодо застосування Медовіру 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 дану лікарську форму препарату не застосовувати.

Пацієнти літнього віку

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

Ниркова недостатність

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

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

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами *Varicellazoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес) у 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 у хворих із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну у межах 10-25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно 8 годин.

Діти

Таблетки Медовіру можна застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Наявні дані про випадковий прийом пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом кількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

При передозуванні ацикловіру, що вводили внутрішньовенно, з'являється ниркова недостатність, яка виявляється підвищенням рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування. Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки ацикловір з крові добре елімінується за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

З боку крові і лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, 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»).

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки: задишка.

З боку гастроентерологічної системи: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість), кропив'янка, ангіоневротичний набряк, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язане з великою кількістю хвороб і ліків, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

З боку нирок та сечовидільної системи: збільшення рівня сечовини та креатиніну крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках. Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади: втомлюваність, гарячка.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Даних немає.

Упаковка.

10 таблеток по 400 мг або 800 мг у блістері. По 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медокемі ЛТД/Medochemie LTD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. 1-10, вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр (Центральний завод)/
1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus (Central factory).
2. 2 Міхаел Ераклеос стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Лімассол, 4101, Кіпр (Завод AZ)/
2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, Limassol, 4101, Cyprus (Factory AZ).