

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
Зовіракс
(Zovirax)

Склад.

Діюча речовина: ацикловір, 1 флакон містить ацикловіру 250 мг;

допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Код АТС J05A B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу.

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

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у новонароджених.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції при трансплантації кісткового мозку.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ацикловіру або валацикловіру в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Зовіракс для внутрішньовенного введення повинен призначатися в дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 8 год.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, у хворих з імунодефіцитом або хворих на герпетичний енцефаліт Зовіракс для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 8 год за умови нормальної функції нирок.

Для профілактики цитомегаловірусної інфекції при трансплантації кісткового мозку Зовіракс призначають у дозі 500 мг/м² внутрішньовенно 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом. Тривалість лікування у цьому випадку – від 5 днів до трансплантації до 30 днів після трансплантації.

Пацієнтам, хворим на ожиріння, слід призначати дозу з розрахунку на ідеальну, а не на реальну масу тіла.

Діти

Дози для дітей віком від 3 місяців до 12 років розраховуються на одиницю поверхні тіла.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Зовіракс для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 250 мг/м² поверхні тіла кожні 8 год.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, у дітей з імунодефіцитом або дітей з герпетичним енцефалітом Зовіракс для внутрішньовенного введення призначають у дозі 500 мг/м² поверхні тіла кожні 8 год за умови нормальної функції нирок.

Для дітей віком від 2 років, яким була проведена трансплантація кісткового мозку, можуть бути застосовані такі ж дози, як для дорослих.

Дітям з нирковою недостатністю призначають зменшену дозу відповідно до ступеня порушення функції нирок.

Новонароджені

Дозування Зовіраксу для внутрішньовенного введення підраховується на основі маси тіла дитини. Новонародженим з інфекцією, спричиненою вірусом простого герпесу, Зовіракс внутрішньовенно призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 8 год.

Хворі літнього віку

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих похилого віку, і доза препарату повинна буди відповідно змінена. Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Хворі на ниркову недостатність

Внутрішньовенно Зовіракс потрібно з обережністю застосовувати для лікування хворих на ниркову недостатність. Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Нижчезазначені зміни в дозуванні необхідно зробити залежно від показників кліренсу креатиніну:

Кліренс креатиніну	Рекомендоване дозування
25 -50 мл/хв	5 -10мг/кг маси тіла, або 500 мг/м ² поверхні тіла кожні 12 годин;
10 - 25 мл/хв	5 -10мг/кг маси тіла, або 500 мг/м ² поверхні тіла кожні 24 годин;
0 (анурія) - 10 мл/хв	У хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, 2,5 – 5мг/кг або 250 мг/м ² кожні 24 години

Курс лікування Зовіраксом для внутрішньовенного введення звичайно триває 5 днів, але він може бути змінений залежно від стану пацієнта та відповідної реакції на терапію. Лікування герпетичного енцефаліту та інфекцій у новонароджених, спричинених вірусом простого герпесу, триває звичайно 10 днів.

Тривалість профілактичного застосування Зовіраксу для внутрішньовенного введення визначається тривалістю періоду ризику інфікування.

Спосіб введення

Необхідну дозу Зовіраксу вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години, незалежно від дози, що вводиться.

Спочатку вміст флакона Зовіраксу для внутрішньовенного введення потрібно розчинити у відповідному об'ємі води для ін'єкцій або в 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій. Для одержання розчину, у 1 мл якого буде міститися 25 мг ацикловіру: 250 мг препарату розчиняють у 10 мл рідини.

Після додавання рідини слід злегка струснути флакон, поки його вміст повністю не розчиниться.

Для отримання розчину для внутрішньовенного введення приготований, як зазначено вище, розчин далі розводять до одержання концентрації не більше, як 5 мг/мл (0,5%): розчин, що утворився після розчинення 250 мг ацикловіру у 10 мл води для ін'єкцій (або 0,9% розчині натрію хлориду), додається до обраного розчину для інфузій, як буде зазначено нижче.

У дітей та немовлят, де необхідно звести до мінімуму об'єм рідини, що вводиться, рекомендується, щоб 4 мл розведеного розчину (100 мг ацикловіру) додавались до 20 мл рідини для інфузій.

У дорослих рекомендований об'єм рідини для інфузій повинен бути не менше 100 мл, навіть якщо концентрація ацикловіру буде нижчою за 0,5%. Тому 100 мл рідини для інфузій необхідно використати для введення Зовіраксу у дозах 250 мг та 500 мг (10 або 20 мл розведеного розчину). При необхідності застосування більших доз препарату (500 - 1000 мг ацикловіру) об'єм рідини для інфузій повинен бути збільшений до 200 мл.

Після розчинення, як рекомендовано вище, Зовіракс для внутрішньовенного введення сумісний з нижчезазначеними рідинами для приготування інфузійних розчинів та зберігає стабільність протягом 12 год при кімнатній температурі (15 С-25 С):

- 0,45% або 0,9% розчин натрію хлориду;
- 0,18% розчин натрію хлориду та 4% розчин глюкози;
- 0,45% розчин натрію хлориду та 2,5% розчин глюкози;

- розчин Гартмана.

При приготуванні розчинів для внутрішньовенних інфузій, як зазначено вище, утворюється концентрація ацикловіру не більше, як 0,5%.

У зв'язку з тим, що Зовіракс для внутрішньовенного введення не містить будь-яких антимікробних консервантів, розчинення та розведення препарату повинно проводитись в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням.

Якщо з'являється помутніння або кристалізація, такі розчини непридатні для використання і знищуються.

Побічні реакції.

Побічна дія, відомості про яку наведені нижче, класифікована за органами і системами та за частотою її виникнення. За частотою виникнення розділена на такі категорії: дуже часто ≥ 1 на 10, часто ≥ 1 на 100 та < 1 на 10, не часто ≥ 1 на 1 000 та < 1 на 100, рідко ≥ 1 на 10 000 та < 1 на 1 000, дуже рідко < 1 на 10 000.

Кров і лімфатична система

Не часто: зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

Імунна система

Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні та розлади з боку нервової системи

Дуже рідко: головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, конвульсії, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оберненими і, звичайно, повідомляються при застосуванні для лікування хворих на ниркову недостатність та інші фактори ризику.

Серцево-судинна система

Часто: флебіт.

Респіраторна система та органи грудної клітки

Дуже рідко: задишка.

Гастроентерологічна система

Часто: нудота, блювання.

Дуже рідко: діарея, біль у животі.

Гепатобіліарна система

Часто: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів.

Дуже рідко: оборотне підвищення рівня білірубину, жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Часто: свербіж, кропив'янка, висипання (включаючи світлочутливість).

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк.

Нирки та сечовидільна система

Часто: збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові.

Це може бути пов'язано з порушенням водно-електролітного обміну. Для того, щоб уникнути цього ефекту, препарат не повинен вводитись шляхом внутрішньовенного болюсу, а лише шляхом повільної інфузії більш ніж за годину.

Дуже рідко: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Повинна підтримуватись адекватна гідратація цих хворих. Ураження нирок, як правило, швидко ліквідується після регідратаційної терапії та/або зменшення дози або повної відміни препарату. Розвиток гострої ниркової недостатності, однак, може спостерігатись у виняткових випадках.

Біль у нирках може бути асоційований з нирковою недостатністю.

Загальні розлади

Дуже рідко: стомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

Тяжкі місцеві запальні реакції спостерігаються при внутрішньовенному введенні Зовіраксу, коли він через необачність потрапляє в навколосудинні тканини.

Передозування.

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

Ацикловір дуже добре елімінується з крові за допомогою гемодіалізу, тому цей метод може успішно застосовуватися при лікуванні передозування препарату.

Застосування і період вагітності або годування груддю.

За постмаркетинговими даними не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували Зовіракс під час вагітності порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати Зовіракс для інфузій потрібно лише у випадках, коли потенційна користь для матері від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода.

Призначати ацикловір матерям, які годують груддю, треба з урахуванням співвідношення ризик/користь для дитини.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим з нирковою недостатністю слід дозу зменшувати (див. „Дози та спосіб застосування”). У хворих літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів також можливо зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику з виникненням у них неврологічних побічних дій і тому повинні перебувати під пильним контролем для виявлення цих побічних реакцій.

У хворих, які отримують високі дози препарату внутрішньовенно, наприклад для лікування герпетичного енцефаліту, слід брати до уваги показники функції нирок, особливо у випадках дегідратації або наявності ниркової недостатності.

Розведений Зовіракс для внутрішньовенних інфузій має рН приблизно 11,0 і не повинен призначатися для перорального прийому.

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

Зовіракс для внутрішньовенного введення головним чином застосовується для лікування хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, тому, звичайно, інформація про вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не завжди є необхідною. Досліджень з вивчення впливу Зовіраксу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводилось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно важливої взаємодії ацикловіру з іншими медикаментами не було виявлено.

Ацикловір головним чином виділяється в незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які ліки, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі.

Пробеніцид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою концентрація/час, але внаслідок широкого терапевтичного індексу ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

У пацієнтів, які одночасно лікуються Зовіраксом для внутрішньовенного введення та іншими препаратами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе потенційне збільшення в плазмі концентрації одного або обох препаратів чи їх метаболітів. При одночасному застосуванні з імуносупресантами при лікуванні хворих після трансплантації органів також підвищується в плазмі рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату.

Обережність (з контролем функції нирок) потрібна також при призначенні Зовіраксу для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (наприклад,

циклоспорин, такролімус).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з високою активністю *in vitro* та *in vivo* проти вірусів герпесу, що включають вірус простого герпесу I та II типів, вірус *Varicella zoster*, вірус Епштейн-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність відносно вірусу простого герпесу I типу, далі, в міру зменшення активності, відносно вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster*, вірусу Епштейн-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейн-Барра високоселективна. Фермент тимідинкіназа в нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому він має дуже низьку токсичність відносно клітин людини. Проте закодована у вищезазначених вірусах тимідинкіназа перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру, аналог нуклеозиду, що далі перетворюється на дифосфат, потім на трифосфат. Ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою та затримує реплікацію вірусної ДНК.

При тривалих чи повторних курсах лікування тяжкохворих зі зниженим імунітетом можуть виникати випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, які можуть не відповідати на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження тимідинкінази та ДНК-полімерази. *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. У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 год. Більшість препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру істотно вищий за кліренс креатиніну, який вказує на те, що виведення препарату здійснюється нирками не лише шляхом гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції.

9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним важливим метаболітом ацикловіру і становить приблизно 10 - 15% кількості, що виводиться з сечею. Якщо ацикловір застосовується через годину після прийняття 1 грама пробеніциду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація/час збільшуються на 18% та 40%, відповідно.

У дорослих середні рівні максимальної концентрації у плазмі при стаціонарному стані ацикловіру (C_{ssmax}) після 1-годинної інфузії 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг та 15 мг/кг становлять 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) та 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) відповідно. Відповідні рівні мінімальної концентрації у плазмі при стаціонарному стані ацикловіру (C_{ssmin}) через 7 год були 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) та 8,8 мкмоль (2,0 мкг/мл). У дітей віком від 1 року аналогічні рівні C_{ssmax} та C_{ssmin} спостерігалися, коли доза 250 мг/м² була замінена на 5 мг/кг, а доза 500 мг/м² замінена на 10 мг/кг.

У новонароджених та дітей віком до 3 місяців, яких лікували внутрішньовенним введенням 10 мг/кг протягом 1 години з інтервалом 8 годин, C_{ssmax} була 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл) та C_{ssmin} була 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Кінцевий рівень напіввиведення у цих хворих був 3,8 год. У людей похилого віку загальний кліренс знижувався відповідно віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення.

У хворих на хронічну ниркову недостатність 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 в плазмі. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (9 - 33%) і не змінюється при взаємодії з іншими ліками.

Фармацевтичні характеристики:

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватого кольору порошок, при розчиненні утворюється прозорий безбарвний розчин з рН приблизно 11.

Несумісність. Даних немає.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від дітей місці при температурі, що не перевищує 25 С. Готові розчини не можна заморожувати.

Упаковка. Ліофілізований порошок міститься у флаконах. По 5 флаконів у контурній пластиковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А. (Італія).
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A (Italy)

Адреса. GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana 90, 43056 Parma, Italy.
ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А.
Страда Провінсіаль Асолана 90, 43056 Парма, Італія.