

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

**Склад:**

*діюча речовина:* ацикловір, 1 таблетка містить ацикловіру 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, повідон К30, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Лікування вірусних 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 імунодефіцитом;
- лікування інфекцій, спричинених вірусом Varicella zoster (вітряна віспа та оперізувальний герпес);
- профілактика та лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу у хворих з тяжким імунодефіцитом, а саме: із розвинутою стадією ВІЛ-інфекції (кількість CD4+  $200/\text{мм}^3$ , включаючи пацієнтів хворих на СНІД або зі СНІД-асоційованими комплексами) та після трансплантації кісткового мозку.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до ацикловіру або валацикловіру.

**Спосіб застосування та дози.**

*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 день з приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду.

Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути продовженим до 10 днів.

Для деяких хворих з імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) чи для хворих зі зниженою засвоюваністю у кишечнику доза може бути подвоєна до 400 мг або застосована відповідна доза 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 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 день з 6-годинним інтервалом.

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

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого 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 добової дози Зовіраксу 800 мг. Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапія Зовіраксом повинна періодично перериватися з інтервалом 6 - 12 місяців.

Тривалість профілактичного застосування визначається тривалістю періоду ризику.

#### Профілактика виникнення інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунодефіцитом таблетки Зовіраксу в дозі 200 мг треба приймати 4 рази на добу з

6-годинним інтервалом. У хворих із значним імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою засвоюваністю у кишечнику доза може бути подвоєна до 400 мг або застосована відповідна доза для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактичного застосування визначається тривалістю періоду ризику.

#### Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

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

У хворих з тяжким імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) або у хворих зі зниженою засвоюваністю 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.

#### Профілактика та лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу у хворих зі значним імунодефіцитом

Для лікування хворих зі значним імунодефіцитом необхідно приймати 800 мг Зовіраксу 4 рази на день з приблизно 6-годинним інтервалом. Лікуванню хворих після трансплантації кісткового мозку повинна передувати внутрішньовенна терапія Зовіраксом протягом місяця.

Тривалість лікування хворих після трансплантації кісткового мозку становить 6 міс (від 1 до 7 міс після трансплантації). У хворих з розвинутою стадією ВІЛ-інфекції курс лікування становить 12 міс, для збереження позитивного ефекту бажано продовжити курс лікування.

#### Діти

Для лікування та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у дітей з імунодефіцитом віком від 2 років і старше можуть застосовуватись такі ж дози, як для дорослих.

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

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 дітей віком до 2 років дана форма препарату не застосовується.

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Ниркова недостатність

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

При 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 день з інтервалом приблизно 12 год.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес) у

хворих із 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.

При застосуванні великих пероральних доз ацикловіру повинна підтримуватися адекватна гідратація цих пацієнтів.

### ***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  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ , не часто  $\geq 1/1\ 000$  та  $< 1/100$ , рідко  $\geq 1/10\ 000$  та  $< 1/1\ 000$ , дуже рідко  $< 1/10\ 000$ .

#### *Кров і лімфатична система*

Дуже рідко: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

#### *Імунна система*

Рідко: анафілаксія.

#### *Психічні та розлади з боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення.

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

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оборотними і звичайно виникають при застосуванні для лікування хворих з нирковою недостатністю або іншими факторами ризику.

#### *Респіраторна система та органи грудної клітки*

Дуже рідко: задишка.

#### *Гастроентерологічна система*

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

#### *Гепатобіліарна система*

Рідко: оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів.

Дуже рідко: жовтуха, гепатит.

#### *Шкіра та підшкірні тканини*

Часто: свербіж, висипання (включаючи світлочутливість).

Не часто: кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і 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.

#### *Загальні розлади*

Дуже рідко: стомлюваність, гарячка.

### ***Передозування.***

*Симптоми:* при випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом декількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

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

*Лікування:* хворий повинен бути ретельно обстежений для виявлення симптомів інтоксикації. Рекомендується промивання шлунка, симптоматичне лікування. У зв'язку з тим, що рівень ацикловіру в крові добре елімінується за допомогою гемодіалізу, його слід застосовувати у разі передозування.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Не виявлено збільшення кількості уроджених 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 матері перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на день ацикловір проникає у грудне молоко в концентраціях 0,6 - 4,1 від відповідного 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, треба з обережністю з урахуванням співвідношення ризик/користь.

### ***Діти.***

Для дітей віком до 2 років дана форма препарату не застосовується.

### ***Особливості застосування.***

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 знадобитися зменшення дози. Обидві ці групи (хворі з нирковою недостатністю та хворі літнього віку) є групами ризику з виникнення у них 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.

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

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем і іншими механізмами слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій препарату. З урахуванням можливих побічних ефектів з боку нервової системи Зовіракс під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід вживати з обережністю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Клінічно важливої взаємодії ацикловіру з іншими медикаментами не було виявлено.

Ацикловір виділяється головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які ліки, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою “концентрація/час”. При одночасному застосуванні з імуносупресантами при лікуванні хворих після трансплантації органів також підвищується в плазмі рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату, але внаслідок широкого терапевтичного індексу ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

### ***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 виявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу I типу і далі, у міру зменшення 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 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-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 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.

Дослідження показали, що застосування таблетованого Зовіраксу разом з антиретровірусними препаратами (головним чином Ретровіром) зменшує смертність хворих з розвинутою стадією ВІЛ-інфекції, а також, за умови попереднього застосування протягом місяця Зовіраксу для внутрішньовенного введення, зменшує смертність хворих після трансплантації кісткового мозку.

#### *Фармакокінетика.*

Ацикловір лише частково абсорбується в кишечнику. Середня пікова стабільна концентрація ( $C^{SS}max$ ) у плазмі після прийому дози 200 мг з 4-годинним інтервалом становить 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), і відповідно рівень у плазмі ( $C^{SS}min$ ) буде 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). Відповідні  $C^{SS}max$  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  $C^{SS}min$  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 і становить приблизно 10 - 15% застосованої дози, який може бути визначений у сечі. Якщо ацикловір вживається через годину після прийому 1 г пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою “концентрація/час” збільшуються на 18% і 40% відповідно.

У хворих з 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.

#### **Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** білі округлі, двоопуклі таблетки з написом “GXCL3” на одному боці та чисті - з іншого.

**Несумісність.** Даних немає.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, сухому місці, при температурі не вище 25°C.

**Упаковка.** По 5 таблеток у блістері з полівінілхлориду та алюмінію; по 5 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ГлаксоВеллком С.А. (Іспанія),  
ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А. (Польща).

**Адреса.** GlaxoWellcome S.A. 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain;  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189?  
60-322 Poznan, Poland.