

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «09» апреля 2018 г.
№ N014428

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Зовиракс®**

Торговое название препарата
Зовиракс®

Международное непатентованное название
Ацикловир

Лекарственная форма
Таблетки, 200 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – ацикловир 200 мг,
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая,
натрия крахмала гликолят, повидон К30, магния стеарат

Описание
Таблетки белого цвета, круглой двояковыпуклой формы, с маркировкой “GX CL3” на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды. Ацикловир.
Код АТХ J05AB01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Ацикловир только частично абсорбируется из кишечника. После приема 200 мг ацикловира каждые 4 часа средняя максимальная равновесная концентрация в плазме (C_{max}) составит 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), а средняя равновесная минимальная концентрация в плазме (C_{min}) - 1,8 мкмоль (0,4 мкг/мл). При приеме 400 мг и 800 мг ацикловира каждые 4 часа C_{max} составляет 5,3 мкмоль (1,2 мкг/мл) и 8 мкмоль (1,8 мкг/мл) соответственно, а C_{min} - 2,7 мкмоль (0,6 мкг/мл) и 4 мкмоль (0,9 мкг/мл) соответственно.

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50% от его плазменной концентрации.

Период полувыведения ацикловира около 2,9 часа. Большая часть препарата выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс ацикловира значительно превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о выведении ацикловира не только посредством клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. Основным метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметокси-метилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10-15 % от введенной дозы препарата.

У пожилых людей клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно со снижением клиренса креатинина, однако период полувыведения ацикловира изменяется незначительно.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью период полувыведения ацикловира составлял в среднем 19,5 ч. При проведении гемодиализа средний период полувыведения ацикловира был 5,7 ч, а концентрация ацикловира в плазме снижалась приблизительно на 60 %.

Уровни спинномозговой жидкости составляют примерно 50% от соответствующих уровней в плазме. Ацикловир в незначительной степени связывается с белками плазмы крови (9-33 %).

Фармакодинамика

Зовиракс® - это синтетический аналог пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* репликацию вирусов герпеса человека, включая вирус простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV).

Ингибирующая активность ацикловира в отношении вирусов HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV характеризуется высокой селективностью.

Зовиракс® не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому мало токсичен для клеток хозяина. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами HSV, VZV, EBV и CMV, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат - аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к образованию резистентных штаммов, и поэтому дальнейшее лечение Зовираксом® может быть неэффективным. У большинства выделенных штаммов с пониженной чувствительностью к Зовираксу® отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие Зовиракса® на штаммы HSV *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов HSV к Зовираксу® *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

Всем пациентам следует соблюдать осторожность, чтобы избежать потенциальной передачи вируса, особенно при наличии активных поражений.

Показания к применению

- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес (за исключением вируса простого герпеса у новорожденных и тяжелых инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у детей с иммунодефицитом)
- профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с нормальным иммунным статусом
- профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом
- лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Зовиракс® таблетки можно принимать во время еды, поскольку прием пищи не нарушает в значительной степени его абсорбцию. Таблетки можно растворять в 50 мл воды, либо проглатывать целиком, запивая полным стаканом воды. Пациенты, принимающие высокие дозы Зовиракса® внутрь, должны получать достаточное количество жидкости.

Взрослые

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, рекомендуемая доза Зовиракса® составляет по 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки каждые 4 часа, за исключением ночного времени. Обычно курс лечения составляет 5 дней, но может быть продлен при тяжелых первичных инфекциях.

В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза Зовиракса® может быть увеличена до 400 мг (2 таблетки) 5 раз в сутки или рассмотрена возможность внутривенного введения. Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции; при рецидивах препарат рекомендуется назначать уже в продромальном периоде или при появлении первых элементов сыпи.

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса с нормальным иммунным статусом

Для профилактики рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, рекомендуемая доза Зовиракса® составляет по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов). Многим пациентам подходит более удобная схема терапии по 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

В ряде случаев оказываются эффективными более низкие дозы Зовиракса® по 200 мг 3 раза в сутки (каждые 8 часов) или 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

У некоторых пациентов прерывание инфекции может произойти при приеме суммарной суточной дозы 800 мг.

Лечение Зовираксом® следует периодически прерывать на 6-12 месяцев для выявления возможных изменений в течении заболевания.

Профилактика инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса у пациентов с иммунодефицитом

Для профилактики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, у пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза Зовиракса® составляет по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов).

В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника доза Зовиракса® для приема внутрь может быть увеличена до 400 мг 4 раза в сутки или рассмотрена возможность внутривенного введения.

Продолжительность профилактического курса терапии определяется длительностью периода, когда существует риск инфицирования.

Лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Для лечения ветряной оспы и опоясывающего герпеса рекомендуемая доза Зовиракса® составляет по 800 мг (4 таблетки) 5 раз в сутки; препарат принимают каждые 4 часа, за исключением ночного времени. Курс лечения составляет 7 дней.

Для лечения пациентов с выраженным иммунодефицитом (в т.ч. пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга) или у пациентов с нарушением всасывания рекомендуется принимать во внимание внутривенное введение Зовиракса®. Препарат следует назначать как можно раньше после начала инфекции. Чем раньше будет начато лечение опоясывающего лишая после возникновения сыпи, тем более эффективным оно будет.

Лечение ветряной оспы у иммунокомпетентных пациентов рекомендуется начинать в течение 24 часов с момента появления первых элементов сыпи.

Дети

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

- дети старше 6 лет:

По 200 мг (1 таблетка) 4 раз в сутки (каждые 4 часа), за исключением периода ночного сна. Курс лечения составляет 5 дней.

Профилактика инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса у детей с иммунодефицитом

- дети старше 6 лет:

По 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов).

Для лечения неонатальных инфекций вируса герпеса рекомендуется внутривенное введение ацикловира.

Лечение ветряной оспы

- дети старше 6 лет: 800 мг, принимаемые 4 раза в сутки

Более точно дозу можно определить из расчета 20 мг/кг массы тела (но не более 800 мг) 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 5 дней.

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и лечение опоясывающего герпеса у детей с нормальными показателями иммунитета

Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

В пожилом возрасте происходит снижение клиренса ацикловира в организме параллельно со снижением клиренса креатинина.

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема высоких доз Зовиракса® внутрь, при почечной недостаточности у них необходимо решить вопрос о снижении дозы Зовиракса®.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью прием Зовиракса® внутрь в рекомендуемых дозах с целью лечения и профилактики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, не приводит к кумуляции препарата до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни. Однако, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) дозу Зовиракса® рекомендуется снижать до 200 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

При лечении ветряной оспы, опоясывающего герпеса, а также при лечении пациентов с выраженным иммунодефицитом рекомендуемые дозы Зовиракса® составляют:

- *тяжелая почечная недостаточность* (клиренс креатинина менее 10 мл/мин): 800 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки каждые 12 часов;
- *умеренная почечная недостаточность* (клиренс креатинина 10-25 мл/мин): 800 мг (4 таблетки) 3 раза в сутки каждые 8 часов.

Побочные действия

Представленные ниже категории частоты возникновения нежелательных явлений имеют оценочный характер. Для большинства явлений не доступны данные, необходимые для определения частоты встречаемости. Кроме того, частота встречаемости нежелательных явлений может варьировать в зависимости от показания к применению.

Очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1,000$, $<1/100$), редко ($>1/10,000$, $<1/1,000$), очень редко ($<1/10,000$). Данные побочные явления выражены в основном у пациентов с почечной недостаточностью.

Часто

- головная боль, головокружение
- тошнота, рвота, диарея, боли в животе
- зуд, сыпь, в том числе фотосенсибилизация
- быстрая утомляемость, повышение температуры

Нечасто

- крапивница
- быстрое диффузное выпадение волос. Связь с приемом препарата Зовиракс® не доказана, чаще ассоциируется с множественными вариациями течения заболевания и большим количеством применяемых препаратов.

Редко

- одышка
- ангионевротический отек, отёк Квинке
- обратимое повышение уровня билирубина и ферментов печени
- повышение концентрации мочевины и креатинина в крови
- анафилаксия, анафилактические реакции

Очень редко

- анемия, лейкопения и тромбоцитопения
- гепатит, желтуха
- острая почечная недостаточность, почечные боли
- возбуждение, спутанность сознания, тревога, смятение, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, конвульсии, сонливость, энцефалопатия, кома

Данные симптомы являются обратимыми и обычно наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью или другими предрасполагающими факторами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру
 - наследственная непереносимость лактозы или наследственная недостаточность лактазы, мальабсорбция глюкозы/галактозы
 - детский возраст до 6 лет
- Зовиракс® следует применять с осторожностью при дегидратации и почечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия

Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий при применении Зовиракса® не отмечалось.

Ацикловир выводится в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира. Циметидин, будучи ингибитором микросомального окисления, увеличивает показатель AUC (площадь под кривой “концентрация в плазме - время”) ацикловира, снижает его почечный клиренс и повышает плазменную концентрацию. Отмечалось увеличение в плазме крови AUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессанта, применяющегося в трансплантологии, при одновременном применении обоих препаратов. Однако коррекции дозы не требуется вследствие широкого диапазона терапевтических доз Зовиракса®.

При назначении ацикловира через 1 ч после приема 1 г пробенецида, период полувыведения ацикловира и площадь под кривой “концентрация в плазме - время” увеличивались на 18 и 40 % соответственно.

При одновременном введении ацикловира и зидовудина ВИЧ-инфицированным пациентам фармакокинетические характеристики обоих препаратов практически не изменялись.

Экспериментальное исследование у пяти пациентов мужского пола указывает на то, что сочетанная терапия с ацикловиром увеличивает AUC полностью принимаемого теофиллина приблизительно на 50%. Рекомендуется измерять концентрации в плазме во время сочетанной терапии с ацикловиром.

Особые указания

Применение у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов пожилого возраста

Ацикловир выводится путем почечного клиренса, поэтому у пациентов с нарушением функции почек необходимо снижение дозы. У пациентов пожилого возраста существует повышенная вероятность снижения функции почек, поэтому в данной группе пациентов следует рассматривать возможность снижения дозы. Как пациенты пожилого возраста, так и пациенты с нарушением функции почек находятся в группе риска развития неврологических побочных эффектов и требуют тщательного наблюдения на предмет признаков данных эффектов. В зарегистрированных случаях данные реакции, как правило, были обратимы после прекращения лечения.

Восполнение потери жидкости: пациентам, принимающим высокие пероральные дозы ацикловира, необходимо принимать достаточное количество жидкости.

Риск нарушения функции почек увеличивается при использовании одновременно с другими нефротоксическими препаратами.

Фертильность

Информация о влиянии ацикловира на женскую фертильность у человека отсутствует. В исследовании с участием 20 пациентов мужского пола с нормальным числом сперматозоидов было продемонстрировано, что прием внутрь Зовиракса® в дозах до 1 г в сутки в течение периода до 6 месяцев не оказывает клинически значимого влияния на число сперматозоидов, их подвижность или морфологию.

Беременность

Анализ лечения Зовираксом® женщин в период беременности не выявил увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией.

Однако, следует соблюдать осторожность при назначении Зовиракса® женщинам в период беременности. Возможность применения ацикловира следует рассматривать только в случае, если потенциальная польза превышает вероятность неизвестных рисков.

Период лактации

После приема Зовиракса® внутрь в дозе 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки ацикловир определялся в грудном молоке в концентрациях, составляющих 0,6-4,1 от плазменных концентраций. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг /сут. Учитывая это, рекомендовано соблюдать осторожность при применении ацикловира у кормящих женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

Передозировка

Симптомы: при разовом приеме высоких доз Зовиракса® (до 20 г) не наблюдается развития токсических эффектов на организм. Однако при повторяющемся применении препарата в высоких дозах в течение нескольких дней возможно развитие нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) и со стороны нервной системы (головная боль, спутанность сознания).

Лечение: симптоматическое, тщательное медицинское наблюдение с целью выявления возможных симптомов интоксикации, гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка

По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не применять после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Веллком С.А., Испания

(Avenida Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos)

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

(Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań)

Владелец регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom)

*Зовиракс является зарегистрированным торговым знаком группы компаний
ГлаксоСмитКляйн*

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта)
организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии
(предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей,
ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью
лекарственного средства***

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, ул.Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите на сайте www.dari.kz