

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.07.2018 № 1309
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8281/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2023 № 498

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОВІРАКС™
(ZOVIRAX™)

Склад:

діюча речовина: ацикловір,
1 флакон містить ацикловіру 250 мг;
допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватого кольору порошок, при розведенні водою для ін'єкцій швидко утворюється вільний від часток розчин.

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

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 Епштейна-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність відносно вірусу простого герпесу I типу, далі, за зменшенням активності, відносно вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster*, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна-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 новонароджених та немовлят 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 $C_{ss min}$ була 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). У окремої групи новонароджених та немовлят віком до 3 місяців, яких лікували введенням 15 мг/кг кожні 8 годин, були відзначені приблизно пропорційні підвищення дози з C_{max} – 83,5 мкмоль (18,8 мкг/мл) та C_{min} – 14,1 мкмоль (3,2 мкг/мл).

Всмоктування

Ацикловір лише частково всмоктується в кишечнику. Середній показник біодоступності при пероральному прийомі варіює у межах 10–20 %. Середнє значення пікових концентрацій ацикловіру (C_{max}) 0,4 мкг/мл досягається приблизно через 1,6 години після перорального прийому натще дози 200 мг. Збільшення показника середньої пікової стабільної концентрації у плазмі (C_{ssmax}) до 0,7 мкг/мл (3,1 мкмоль) відбувається після введення дози 200 мг кожні чотири години. Після введення доз 400 мг та 800 мг кожні чотири години значення C_{ssmax} досягають 1,2 та 1,8 мкг/мл (5,3 та 8 мкмоль) відповідно.

Розподіл

Середній об'єм розподілу ацикловіру становить 26 л, що вказує на його розподіл в рідинах організму. Наявні значення після перорального прийому (Vd/F) коливаються у межах від 2,3 до 17,8 л/кг. Рівень зв'язування з білками плазми відносно низький (9–33 %) і не змінюється при взаємодії з іншими ліками. Концентрація препарату у спинномозковій рідині становить приблизно 50 % від концентрації в плазмі.

Біотрансформація

Ацикловір переважно виводиться у незміненому вигляді нирками. 9-карбоксиметоксиметилгуанін є єдиним основним метаболітом ацикловіру і становить приблизно 10–15 % застосованої дози.

Виведення

Середня системна експозиція ($AUC_{0-\infty}$) ацикловіру становить 1,9–2,2 мкг*год/мл після введення дози 200 мг. У дорослих кінцевий період напіввиведення при пероральному прийомі ацикловіру коливається в межах від 2,8 до 4,1 год. У дорослих кінцевий період напіввиведення ацикловіру після введення Зовіраксу внутрішньовенно становить 2,9 год. Нирковий кліренс ацикловіру ($CLr = 14,3$ л/год) істотно вищий за кліренс креатиніну, що вказує на виведення препарату нирками шляхом не лише гломерулярної фільтрації, а і тубулярної секреції. Період напіввиведення та загальний кліренс ацикловіру залежать від функції нирок, тому пацієнтам з порушеннями функції нирок рекомендується коригувати дози.

У новонароджених та немовлят віком до 3 місяців, яким внутрішньовенно вводили ацикловір у дозі 10 мг/кг протягом 1 години з інтервалом 8 годин, кінцевий період напіввиведення становив 3,8 год.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно до віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення. Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, у зв'язку з чим дозу препарату потрібно відповідно змінювати.

Ниркова недостатність

У хворих з хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий період 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 %.

Надлишкова маса тіла

У клінічному дослідженні пацієнтки-жінки (n=7) з ожирінням отримували внутрішньовенно ацикловір у дозах, розрахованих на основі їхньої фактичної маси тіла. При цьому

концентрації в плазмі крові були приблизно в два рази вищі, ніж у пацієнтів (n=5) з нормальною масою тіла, що узгоджується з різницею в масі тіла між двома групами пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунодефіцитом та тяжкого генітального герпесу у хворих без імунодефіциту.

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

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*.

Лікування герпетичного енцефаліту.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у новонароджених та немовлят віком до 3 місяців.

Протипоказання.

Гіперчутливість 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 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.

Пробенцид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та збільшують площу під кривою концентрація/час, але з огляду на широкий терапевтичний індекс 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 ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні хворих після трансплантації органів, – мофетилу мікофенолатом – в плазмі також підвищується рівень ацикловіру та неактивного метаболіту мофетилу мікофенолату.

При застосуванні літію одночасно з високою дозою ацикловіру внутрішньовенно, необхідно ретельно контролювати концентрацію літію в сироватці крові через ризик токсичності літію. Обережність (з контролем функції нирок) потрібна також при призначенні Зовіраксу для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

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

Особливості застосування.

Адекватний рівень гідратації необхідно підтримувати пацієнтам, які отримують ацикловір внутрішньовенно або високі дози ацикловіру перорально.

Внутрішньовенні дози слід вводити шляхом інфузії протягом однієї години, щоб уникнути осідання ацикловіру в нирках. Необхідно уникати швидкої або болюсної ін'єкції.

Ризик поразки нирок збільшується при застосуванні інших нефротоксичних препаратів. Необхідно бути пильними при застосуванні ацикловіру внутрішньовенно разом з іншими нефротоксичними препаратами.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку

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 можливе 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. 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.

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. Препарат містить натрій (26 мг, приблизно 1,13 ммоль). Це має бути прийнято до уваги у пацієнтів, які знаходяться на натрій-контрольованій дієті.

Застосування в 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 нагляду 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 Зовіракс для інфузій потрібно лише у випадках, коли потенційна користь для матері від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір проникає у грудне молоко 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. Потрібно з обережністю призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, з урахуванням співвідношення ризик/користь для дитини.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосовують шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 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 триває звичайно 10 днів. Лікування інфекцій у новонароджених, спричинених вірусом простого герпесу, триває звичайно 14 днів при ураженні шкіри та слизових оболонок та 21 день – при дисемінації та ураженні центральної нервової системи.

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

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Зовіракс для внутрішньовенного введення потрібно призначати в дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

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 годин за умови нормальної функції нирок. 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 годин за умови нормальної функції нирок.

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

Доза Зовіраксу для внутрішньовенного введення новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців розраховується на основі маси тіла дитини.

Рекомендований режим лікування для новонароджених та немовлят віком до 3 місяців з інфекцією, спричиненою вірусом простого герпесу, є 20 мг/кг/маси тіла кожні 8 годин протягом 21 днів при десимінованій формі та ураженні центральної нервової системи або 14 днів при захворюванні, що обмежується шкірою та слизовими оболонками.

Дітям та немовлятам з порушенням функції нирок дозу слід модифікувати відповідно до ступеню порушення цієї функції (див. Хворі на ниркову недостатність).

Хворі літнього віку

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у хворих літнього віку, і дозу препарату потрібно відповідно змінити (див. Хворі на ниркову недостатність). 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.

Дорослі:

Кліренс креатиніну	Рекомендоване дозування
25 – 50 мл/хв	5-10 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10 – 25 мл/хв	5-10 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв	Для хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або на гемодіалізі, 2,5-5 мг/кг кожні 24 години та після сеансу гемодіалізу

Діти:

Кліренс креатиніну	Рекомендоване дозування
25 – 50 мл/хв/1,73 м ²	250-500 мг/кг/м ² поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10 – 25 мл/хв/1,73 м ²	250-500 мг/кг/м ² поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 24 години

0 (анурія) – 10 мл/хв/1,73 м ²	Для хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі, 125-250 мг/кг/м ² поверхні тіла або 10 мг/кг маси тіла кожні 24 години та після сеансу гемодіалізу
--	---

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, 1 мл якого буде містити 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.

Для дітей та немовлят, коли 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.

Для 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 потрібно збільшити 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 годин 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 Хартмана.

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

У зв'язку з тим, що Зовіракс для внутрішньовенного введення не містить будь-яких антимікробних консервантів, розчинення та розведення препарату потрібно проводити в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням, невикористані рештки розчину слід утилізувати.

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

Діти. Застосовують з народження.

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 можна успішно застосовувати при лікуванні передозування препарату.

Побічні реакції.

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

Кров і лімфатична система

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

Імунна система

Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи

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

Вищенаведені неврологічні реакції є загалом оберненими і зазвичай спостерігаються при застосуванні для лікування хворих на ниркову недостатність та з іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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 білірубіну, жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

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

Не часто: 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.

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 слід вводити шляхом внутрішньовенного болюсу, а лише шляхом повільної інфузії тривалістю не менше 1 години.

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

Потрібно підтримувати адекватну гідратацію цих хворих. Порушення функції нирок, як правило, швидко минає 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 та кристалурією.

Загальні розлади

Дуже рідко: стомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

Тяжкі місцеві запальні реакції, які інколи призводять до пошкодження шкіри, спостерігаються при внутрішньовенному введенні Зовіраксу, коли він через необережність потрапляє в навколосудинні тканини.

Несумісність. Даних немає.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Готовий розчин не заморожувати.

Упаковка. Ліофілізат у скляних флаконах. По 5 флаконів у контурній картонній упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А. (Італія)

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. (Italy)

Місцезнаходження виробника та його адреса провадження діяльності.

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,

Strada Provinciale Asolana 90, (loc. San Polo) – 43056 Torrile (Parma), Italy.

ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А.,

Страда Провінсіаль Асолана 90, (район Сан Поло) – 43056 Торріле (Парма), Італія.

Дата останнього перегляду.