



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЗОВИРАКС

Торговое название препарата: Зовиракс

Действующее вещество (МНН): ацикловир

Лекарственная форма: таблетки; порошок для приготовления инфузионного раствора

Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: ацикловир 200 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 213,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая 53,4 мг, натрия крахмал гликолят 20,0 мг, повидон К30 10,0 мг, магния стеарат 4,0 мг.

1 флакон порошка для приготовления инфузионного раствора содержит:

активное вещество: ацикловир 250 мг;

вспомогательное вещество: натрия гидроксид примерно 45 мг.

Описание:

Таблетки

Круглые таблетки белого цвета, двояковыпуклой формы, с маркировкой GXCL3 на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Белый или беловатый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусный препарат.

Код АТХ: J05AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида с *in vitro* и *in vivo* ингибиторной активностью против вирусов герпеса человека, включая вирус простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, вируса Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса (ЦМВ). В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении ВПГ-1, далее в порядке убывания активности следуют ВПГ-2, вирус Varicella zoster, вирус Эпштейна-Барра и ЦМВ.

Ингибиторная активность ацикловира на ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Varicella zoster, вирус Эпштейна-Барра и ЦМВ имеет высокоизбирательный характер. Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы нормальных, неинфицированных клеток, поэтому он малотоксичен для клеток млекопитающих; однако, тимидинкиназа клеток, инфицированных ВПГ, вирусом Varicella zoster и вирусом Эпштейна-Барра, превращает ацикловир в ацикловир монофосфат, аналог нуклеозида, который затем превращается в дифосфат и, в итоге, трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и ингибирование ее репликации с последующим обрывом цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к образованию штаммов со сниженной чувствительностью к ацикловиру, и поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным.

У большинства выделенных штаммов с пониженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение

структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие ацикловира на штаммы вируса простого герпеса *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена взаимосвязь (корреляция) между чувствительностью штаммов ВПГ к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

Все пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске передачи вируса, особенно при наличии очагов активного поражения.

Фармакокинетика

Всасывание

Таблетки

Ацикловир только частично абсорбируется из кишечника. При приеме 200 мг ацикловира каждые 4 часа средняя C_{SSmax} в плазме составляла 3.1 мкмоль (0.7 мкг/мл), а средняя C_{SSmin} в плазме - 1.8 мкмоль (0.4 мкг/мл). При приеме 400 мг и 800 мг ацикловира каждые 4 часа C_{SSmax} составляла 5.3 мкмоль (1.2 мкг/мл) и 8 мкмоль (1.8 мкг/мл) соответственно, а средняя C_{SSmin} - 2.7 мкмоль (0.6 мкг/мл) и 4 мкмоль (0.9 мкг/мл) соответственно.

Таблетки и порошок для приготовления инфузионного раствора

У взрослых средние C_{SSmax} ацикловира через 1 час после инфузии в дозе 2.5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляли 22.7 мкмоль (5.1 мкг/мл), 43.6 мкмоль (9.8 мкг/мл), 92 мкмоль (20.7 мкг/мл) и 105 мкмоль (23.6 мкг/мл) соответственно. C_{SSmin} препарата в плазме через 7 часов после инфузии равнялась соответственно 2.2 мкмоль (0.5 мкг/мл), 3.1 мкмоль (0.7 мкг/мл), 10.2 мкмоль (2.3 мкг/мл) и 8.8 мкмоль (2.0 мкг/мл).

У детей старше 1 года, подобный средний пик (C_{SSmax}) и минимальный (C_{SSmin}) уровни наблюдались, когда доза 250 мг/м² была заменена на 5 мг/кг, а доза 500 мг/м² была заменена на 10 мг/кг. У новорожденных (от 0 до 3 месяцев), получавших дозы 10 мг/кг инфузионно в течение часа каждые 8 часов, C_{SSmax} составила 61.2 микромоляр (13.8 микрограмм/мл), а C_{SSmin} - 10.1 микромоляр (2.3 микрограмм/мл). Отдельная группа новорожденных, проходившая лечение дозой 15 мг/кг каждые 8 часов, показала приблизительное пропорциональное увеличение дозы, с C_{max} 83.5 микромоляр (18.8 микрограмм/мл) и C_{min} - 14.1 микромоляр (3.2 микрограмм/мл).

Распределение

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50% его плазменной концентрации. Ацикловир в незначительной степени связывается с белками плазмы крови (9-33%), и лекарственные взаимодействия с вовлечением изменения центра связывания не отмечаются.

Выведение

У взрослых после внутривенного введения ацикловира $T_{1/2}$ из плазмы составляет около 2.9 часа. Большая часть препарата выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс ацикловира значительно превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о выведении ацикловира посредством не только клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. Основным метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметокси-метилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10-15% введенной дозы препарата. При назначении ацикловира через 1 час после приема 1 грамма пробенецида $T_{1/2}$ ацикловира и АУС увеличивались на 18 и 40% соответственно.

У новорожденных (от 0 до 3 месяцев), получавших дозы 10 мг/кг инфузионно в течение часа, каждые 8 часов, $T_{1/2}$ из плазмы составил 3.8 часа.

Особые группы пациентов

У пациентов с хронической почечной недостаточностью $T_{1/2}$ ацикловира составлял в среднем 19,5 часов. При проведении гемодиализа $T_{1/2}$ ацикловира составлял 5,7 часов. Концентрация ацикловира в плазме снижалась приблизительно на 60% во время диализа.

У пациентов пожилого возраста клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно со снижением клиренса креатинина, однако $T_{1/2}$ ацикловира изменяется незначительно.

Таблетки

Исследования показали, что при одновременном применении ацикловира и зидовудина ВИЧ-инфицированным пациентам фармакокинетические характеристики обоих препаратов практически не изменялись.

Клинические исследования

Информация о влиянии лекарственных форм ацикловира для приема внутрь или для внутривенных инфузий на женскую фертильность отсутствует. В исследовании с участием 20 пациентов мужского пола с нормальным числом сперматозоидов было продемонстрировано, что принимаемый внутрь ацикловир в дозах до 1 г в сутки до 6 месяцев не оказывает клинически значимого влияния на число сперматозоидов, их подвижность или морфологию.

Доклиническая информация

Мутагенность

Результаты многочисленных тестов на мутагенность *in vitro* и *in vivo* показали отсутствие генетического риска для человека при применении ацикловира.

Канцерогенность

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах было показано, что ацикловир не обладает канцерогенным действием.

Фертильность

Преимущественно обратимые нежелательные эффекты в отношении сперматогенеза в сочетании с общим токсическим воздействием у крыс и собак были зарегистрированы только при применении ацикловира в дозах, значительно превышающих используемые в терапевтической практике. В исследовании на двух поколениях мышей не выявили влияния ацикловира на фертильность при пероральном введении.

Тератогенность

Системный прием ацикловира в общепринятых тестах на тератогенность не показал эмбриотоксического или тератогенного эффектов у кроликов, крыс или мышей. В нестандартном исследовании на крысах, наблюдались нарушения развития плода, но при введении высоких подкожных доз, которые приводили к токсическим эффектам в организме матери. Клиническая значимость данных наблюдений не определена.

Показания к применению

Таблетки

- Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес.
- Супрессия (профилактика рецидивов) рецидивирующих инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с сохраненным иммунитетом.
- Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов со сниженным иммунитетом.
- Лечение инфекций, вызванных вирусами *Varicella* (ветряная оспа) и опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай). Исследования доказали, что ранее начало (своевременное начало) лечения ацикловиром опоясывающего лишая уменьшает болевые ощущения у пациентов, и может снизить частоту возникновения постгерпетической невралгии (боли, связанные с опоясывающим лишаем).
- Лечение пациентов с тяжелым иммунодефицитом, главным образом, с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (число клеток CD4+ менее 200/мм³ у пациентов со СПИД или тяжелыми проявлениями СПИД-ассоциированного комплекса) или пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга. Исследования доказали, что сочетанная терапия препаратом Зовиракс таблетки и антиретровирусными препаратами (главным образом, Ретровир для перорального приема) снижает смертность у пациентов с поздними стадиями СПИД, а применение Зовиракс в виде инфузионного раствора в течение месяца с последующим переходом на пероральную форму Зовиракс снижает

смертность у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга. Кроме того, препарат Зовиракс таблетки также эффективен для профилактики заболеваний, вызванных вирусом герпеса.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

- Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса.
- Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов со сниженным иммунитетом.
- Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*.
- Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у новорожденных.
- Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у реципиентов трансплантатов костного мозга. Было доказано, что высокие дозы Зовиракса для инфузионного введения снижают частоту возникновения и задерживает развитие цитомегаловирусной инфекции. Если после инфузионной терапии высокими дозами проводить лечение препаратом Зовиракс таблетки в высоких дозах (см. раздел *Показания к применению: Таблетки*) в течение 6 месяцев, то снижаются также смертность и частота развития виремии.

Способ применения и дозы

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Таблетки

Взрослые

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, рекомендуемая доза Зовиракса для приема внутрь составляет 200 мг 5 раз в сутки каждые 4 часа, за исключением периода ночного сна. Курс лечения составляет 5 дней, но может быть продлен при тяжелых первичных инфекциях.

При выраженном иммунодефиците (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении абсорбции из кишечника доза Зовиракса для приема внутрь может быть увеличена до 400 мг или как альтернатива может быть рассмотрен переход на инфузионную форму препарата.

Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции; при рецидивах препарат рекомендуется назначать уже в продромальном периоде или при появлении первых элементов сыпи.

Младенцы и дети

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, для детей в возрасте двух лет и старше рекомендованы такие же дозы, как для взрослых, для младенцев и детей младше двух лет – половина взрослой дозы.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у новорожденных рекомендуется применять Зовиракс для инфузионного введения.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема Зовиракса внутрь в высоких дозах.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

При лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, прием ацикловира внутрь в рекомендуемых дозах не приводит к кумуляции препарата в концентрациях, превышающих установленные безопасные уровни при инфузионном введении. Однако у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее

10 мл/мин) дозу Зовиракса рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Продолжительность курса лечения препаратом Зовиракс для инфузионного введения обычно составляет пять дней, однако, курс лечения может быть скорректирован в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию. Лечение герпетического энцефалита обычно продолжается в течение 10 дней. Курс лечения неонатального герпеса обычно составляет 14-21 день.

Взрослые

Пациентам с ожирением рекомендуется использование доз, рассчитанных не на фактическую массу тела, а на идеальную.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита), препарат назначают в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов, в случае, если функция почек не нарушена.

Для лечения герпетического энцефалита препарат назначают в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Младенцы и дети

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет дозы Зовиракса для инфузионного введения устанавливаются в зависимости от площади поверхности тела.

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев и старше с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита), препарат назначают в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Для лечения герпетического энцефалита у младенцев и детей препарат назначают в дозе 500 мг/м² площади поверхности тела каждые 8 часов, если функция почек не нарушена.

Детям со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Новорожденные

У новорожденных режим дозирования Зовиракса для инфузионного введения устанавливают в зависимости от массы тела.

При доказанном или подозреваемом неонатальном герпесе рекомендуется следующий режим лечения: дозировка Зовиракса для инфузионного введения 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 21 дня при диссеминированном поражении и поражении ЦНС, или в течение 14 дней при заболевании, ограниченном поражениями кожи и слизистых оболочек. Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно скорректировать дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира для инфузионного введения пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Подбор дозы для пациентов с почечной недостаточностью осуществляется в соответствии со снижением клиренса креатинина, в мл/мин для взрослых и подростков и в мл/мин/1,73м² для младенцев и детей младше 13 лет.

Рекомендованы следующие корректировки доз.

Таблица 1 Подбор дозы ацикловира для инфузионного введения для взрослых и подростков с почечной недостаточностью для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Клиренс креатинина	Дозировка
от 25 до 50 мл/мин	Рекомендуемая доза 5 или 10 мг/кг массы тела каждые 12 часов
от 10 до 25 мл/мин	Рекомендуемая доза 5 или 10 мг/кг массы тела каждые 24 часа
от 0 (анурия) до 10 мл/мин	Рекомендуемая доза 5 или 10 мг/кг массы тела должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	Рекомендуемая доза 5 или 10 мг/кг массы тела должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа и после диализа

Таблица 2 Подбор дозы ацикловира для инфузионного введения для новорожденных, младенцев и детей с почечной недостаточностью для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Клиренс креатинина	Дозировка
от 25 до 50 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза 250 или 500 мг/ м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 12 часов
от 10 до 25 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза 250 или 500 мг/ м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа
от 0 (анурия) до 10 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза 250 или 500 мг/ м ² площади поверхности тела или 20 мг/кг массы тела должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	Рекомендуемая доза 5 или 10 мг/кг массы тела должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа и после диализа

Супрессия инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с сохраненным иммунитетом.

Таблетки

Взрослые

Для супрессии инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза Зовиракса для приема внутрь составляет 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 могут возникать прорывы инфекции при общей суточной дозе 800 мг ацикловира.

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

Дети

Данные о применении Зовиракса для супрессии инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у детей с нормальными показателями иммунитета, отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема Зовиракса внутрь в высоких дозах.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

При профилактике инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, прием ацикловира внутрь в рекомендуемых дозах не приводит к кумуляции препарата до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни при инфузионном введении. Однако у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) дозу Зовиракса рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов со сниженным иммунитетом.

Таблетки

Взрослые

Для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов со сниженным иммунитетом рекомендуемая доза Зовиракса для приема внутрь составляет 200 мг 4 раза в сутки каждые 6 часов.

При выраженном иммунодефиците (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении абсорбции из кишечника доза Зовиракса для приема внутрь может быть увеличена до 400 мг или как альтернатива может быть рассмотрен переход на инфузионную форму препарата.

Продолжительность профилактического курса терапии определяется длительностью периода существования риска инфицирования.

Младенцы и дети

Для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, для детей со сниженным иммунитетом в возрасте двух лет и старше рекомендованы такие же дозы, как для взрослых, для младенцев и детей младше двух лет – половина взрослой дозы.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема Зовиракса внутрь в высоких дозах.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

При профилактике инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, прием ацикловира внутрь в рекомендуемых дозах не приводит к кумуляции препарата до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни при инфузионном введении. Однако у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) дозу Зовиракса рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Продолжительность профилактического курса препаратом Зовиракс для инфузионного введения определяется длительностью периода существования риска инфицирования.

Взрослые

Пациентам с ожирением рекомендуется использование доз, рассчитанных не на фактическую массу тела, а на идеальную.

Для взрослых применяются те же рекомендации по дозированию, что и для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, препаратом Зовиракс для инфузионного введения.

Младенцы и дети

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет дозы Зовиракса для инфузионного введения устанавливаются в зависимости от площади поверхности тела.

Для младенцев и детей применяются те же рекомендации по дозированию, что и для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, препаратом Зовиракс для инфузионного введения.

Детям со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира для инфузионного введения пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью должны быть снижены в соответствии с рекомендациями, представленными в *Таблице 1* или *Таблице 2*.

Лечение инфекций, вызванных вирусами *Varicella* и опоясывающего герпеса.

Таблетки

Взрослые

Для лечения инфекций, вызванных вирусами *Varicella* и опоясывающего герпеса, рекомендуемая доза Зовиракса для приема внутрь составляет 800 мг 5 раз в сутки каждые 4 часа, за исключением периода ночного сна. Курс лечения составляет 7 дней.

При выраженном иммунодефиците (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении абсорбции из кишечника должен быть рассмотрен переход на инфузионную форму препарата.

Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции. Лечение дает лучшие результаты, если начинать терапию как можно раньше при появлении первых элементов сыпи.

Младенцы и дети

Рекомендованы следующие дозы для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella*, у детей:

возраст от 6 лет и старше	800 мг ацикловира 4 раза в сутки
от 2 до 6 лет	400 мг ацикловира 4 раза в сутки
до 2 лет	200 мг ацикловира 4 раза в сутки

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

Данные о применении Зовиракса для лечения опоясывающего герпеса у детей с нормальными показателями иммунитета отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема Зовиракса внутрь в высоких дозах.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

При лечении инфекций, вызванных вирусами *Varicella* и опоясывающего герпеса, дозу Зовиракса рекомендуется снижать у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) до 800 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов и до 800 мг 3 раза в сутки каждые 8 часов у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина от 10 до 25 мл/мин).

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Продолжительность курса лечения препаратом Зовиракс для инфузионного введения обычно составляет пять дней, однако, курс лечения может быть продлен в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию.

Взрослые

Пациентам с ожирением рекомендуется использование доз, рассчитанных не на фактическую массу тела, а на идеальную.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*, препарат назначают в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов, в случае, если функция почек не нарушена.

Пациентам с иммунодефицитом проводят внутривенные инфузии в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Младенцы и дети

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет дозы Зовиракса для инфузионного введения устанавливаются в зависимости от площади поверхности тела.

Младенцам и детям с инфекциями, вызванными вирусом *Varicella zoster*, препарат назначают в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела каждые 8 часов при нормальной функции почек.

Младенцам и детям с иммунодефицитом препарат назначают в дозе 500 мг/м² площади поверхности тела каждые 8 часов, если функция почек не нарушена.

Детям со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. Таблицу 2 *Подбор дозы ацикловира для новорожденных, младенцев и детей*).

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира для инфузионного введения пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью должны быть снижены в соответствии с рекомендациями, представленными в *Таблице 1* или *Таблице 2*.

Лечение пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Таблетки

Взрослые

Для лечения пациентов с тяжелым иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 800 мг ацикловира 4 раза в сутки каждые 6 часов.

Пациентам, перенесшим трансплантацию костного мозга, перед назначением Зовиракса для приема внутрь обычно рекомендуется проводить курс внутривенной терапии препаратом Зовиракс для инфузионного введения в течение 1 месяца (см. раздел Способ применения и дозы: Профилактика ЦМВ инфекции).

При проведении клинических исследований максимальная продолжительность курса лечения реципиентов трансплантата костного мозга составляла 6 месяцев (с 1-го по 7-й месяц после трансплантации). У пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции курс лечения Зовираксом составлял 12 месяцев, однако есть основания полагать, что у таких пациентов могут быть эффективны более продолжительные курсы терапии.

Дети

Согласно имеющимся весьма ограниченными сведениям для лечения детей старше 2 лет с выраженным иммунодефицитом можно применять такие же дозы Зовиракса, как для лечения взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста должны получать достаточное количество жидкости на фоне приема Зовиракса внутрь в высоких дозах.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

При лечении пациентов с тяжелым иммунодефицитом дозу Зовиракса рекомендуется снижать у пациентов со значительным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) до 800 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов и до 800 мг 3 раза в сутки каждые 8 часов у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина от 10 до 25 мл/мин).

Профилактика цитомегаловирусной инфекции

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Продолжительность профилактического курса препаратом Зовиракс для инфузионного введения определяется длительностью периода существования риска инфицирования.

Взрослые

Пациентам с ожирением рекомендуется использование доз, рассчитанных не на фактическую массу тела, а на идеальную.

Для профилактики цитомегаловирусной инфекции при трансплантации костного мозга препарат применяют в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг/м² 3 раз в сутки с интервалом 8 часов при нормальной функции почек. Продолжительность лечения для таких пациентов - от 5 дней до трансплантации и до 30 дней после трансплантации.

Младенцы и дети

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет дозы Зовиракса для инфузионного введения рассчитываются в зависимости от площади поверхности тела.

Ограниченные данные позволяют предполагать, что для профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей старше 2 лет, которые подверглись трансплантации костного мозга, Зовиракс можно вводить в дозах, рекомендуемых для взрослых.

Младенцам и детям со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Пациенты пожилого возраста

Следует учитывать возможность наличия признаков почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и соответственно снизить дозу (см. раздел *Почечная недостаточность*).

Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении ацикловира для инфузионного введения пациентам с нарушением функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водный баланс.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью должны быть снижены в соответствии с рекомендациями, представленными в *Таблице 3* для взрослых и подростков и *Таблице 4* для младенцев и детей.

Таблица 3 Подбор дозы ацикловира для инфузионного введения для взрослых и подростков с почечной недостаточностью для профилактики цитомегаловирусной инфекции

Клиренс креатинина	Дозировка
от 25 до 50 мл/мин	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) каждые 12 часов
от 10 до 25 мл/мин	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) каждые 24 часа
от 0 (анурия) до 10 мл/мин	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа и после диализа

Таблица 4 Подбор дозы ацикловира для инфузионного введения для младенцев и детей с почечной недостаточностью для профилактики цитомегаловирусной инфекции

Клиренс креатинина	Дозировка
от 25 до 50 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) каждые 12 часов
от 10 до 25 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) каждые 24 часа
от 0 (анурия) до 10 мл/мин/1,73м ²	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	Рекомендуемая доза (500 мг/м ²) должна быть уменьшена вдвое и вводиться каждые 24 часа и после диализа

Правила приготовления и введения раствора

Рекомендованную дозу Зовиракса для инфузионного введения следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Используются следующие объемы воды для инъекций или раствора натрия хлорида для инъекций (0.9% в/о) для приготовления раствора Зовиракса с содержанием в 1 мл полученного раствора 25 мг ацикловира.

Лекарственная форма
флакон 250 мг

Объем раствора для разведения
10 мл

Рекомендованный объем раствора для разведения необходимо добавить во флакон с порошком Зовиракса и осторожно взболтать до тех пор, пока содержимое флакона полностью не растворится.

Полученный после разведения раствор Зовиракса можно вводить с помощью специального инфузионного насоса, регулирующего скорость введения препарата. Возможен другой способ введения, при этом приготовленный раствор Зовиракса разбавляется до получения концентрации ацикловира, не превышающей 5 мг/мл (0.5% в/о). Для этого необходимо добавить приготовленный раствор к выбранному инфузионному раствору, который рекомендуется ниже, и хорошо взболтать для полного смешивания растворов.

Для детей и новорожденных, которым необходимо вводить минимальные объемы растворов, рекомендуется добавлять 4 мл приготовленного раствора Зовиракса (100 мг ацикловира) к 20 мл растворителя.

Для взрослых рекомендуется использовать инфузионные растворы в упаковках по 100 мл, даже если это даст концентрацию ацикловира существенно ниже 0.5% в/о. Таким образом, инфузионный раствор объемом 100 мл можно использовать для введения любой дозы ацикловира между 250 мг и 500 мг (10 и 20 мл разведенного раствора). Для доз между 500 мг и 1000 мг ацикловира должен быть использован второй инфузионный раствор этого объема.

Зовиракс для инфузионного введения совместим со следующими инфузионными растворами и остается при разведении ими стабильным в течение 12 ч при комнатной температуре (от 15° до 25°C):

- растворы натрия хлорида для внутривенных инфузий (0.45% и 0.9% в/о);
- раствор натрия хлорида (0.18% в/о) и раствор глюкозы для внутривенных инфузий (4% в/о);
- раствор натрия хлорида (0.45% в/о) и раствор глюкозы для внутривенных инфузий (2.5% в/о);
- раствор Хартмана.

При разведении Зовиракс порошка для инфузионного введения в соответствии с рекомендациями, приведенными выше, будет получен раствор с концентрацией ацикловира 0.5% в/о.

При растворении в соответствии с указаниями Зовиракс для инфузионного введения имеет уровень pH около 11.

Поскольку в состав растворов не включен никакой антибактериальный консервант, растворение и разведение должны проводиться полностью в асептических условиях непосредственно перед введением препарата. Неиспользованный раствор уничтожается.

Разведенные или разбавленные растворы не следует хранить в холодильнике.

При помутнении раствора или выпадении кристаллов до или в момент инфузии его следует уничтожить.

Побочные действия

Категории частоты возникновения побочных реакций являются предполагаемыми. Для большинства случаев соответствующие данные для оценки частоты возникновения не были доступны. Кроме того, побочные реакции могут варьировать по частоте их возникновения в зависимости от показаний.

Для классификации нежелательных явлений по частоте возникновения используют следующие категории:

очень часто $>1/10$,

часто от $>1/100$ до $<1/10$,

нечасто от $>1/1000$ до $<1/100$,

редко от $>1/10000$ до $<1/1000$,

очень редко $<1/10000$.

Таблетки

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: анемия, лейкопения, тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия

Психические нарушения и нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение

Очень редко: возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний (см. раздел *Особые указания*).

Нарушения со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения

Редко: диспноэ

Со стороны пищеварительной системы

Часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: обратимое повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов

Очень редко: гепатит, желтуха

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, высыпания (включая проявления фоточувствительности)

Нечасто: крапивница, быстрое диффузное выпадение волос

Поскольку быстрое диффузное выпадение волос наблюдается при различных заболеваниях и при терапии многими лекарственными средствами, связь его с приемом ацикловира не установлена.

Редко: ангионевротический отек

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: повышение уровня мочевины и креатинина в крови

Очень редко: острая почечная недостаточность, почечная колика

Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: быстрая утомляемость, лихорадка

Порошок для инфузионного введения

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: снижение гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилаксия

Психические нарушения и нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: головная боль, головокружение, возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением почечной функции или на фоне других предрасполагающих состояний (см. раздел *Особые указания*).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: флебит

Нарушения со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: диспноэ

Со стороны пищеварительной системы:

Часто: тошнота, рвота

Очень редко: диарея, боли в животе

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: обратимое повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов

Очень редко: обратимое повышение уровня билирубина, желтуха, гепатит

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, крапивница, высыпания (включая проявления фоточувствительности)

Очень редко: ангионевротический отек

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение уровня мочевины и креатинина в крови

Быстрое повышение уровня мочевины и креатинина в крови связано с величиной C_{max} и состоянием водного баланса пациента. Чтобы избежать подобных явлений, при внутривенном назначении следует вводить препарат в виде внутривенной болюсной инфузии в течение 1 часа.

Очень редко: нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, почечная колика

Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс. Возникшие на фоне терапии Зовираксом признаки почечной недостаточности обычно быстро купируются при регидратации пациентов и/или уменьшении дозы препарата или его отмене. Однако, в исключительных случаях, может происходить прогрессирование до острой почечной недостаточности.

Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень редко: быстрая утомляемость, лихорадка, реакции местного воспаления

Тяжелые местные воспалительные реакции, приводящие к некрозу, наблюдались при попадании раствора Зовиракса под кожу.

Противопоказания

Зовиракс таблетки и порошок для приготовления инфузионного раствора противопоказаны пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру и валацикловиру в анамнезе.

Лекарственные взаимодействия

Таблетки

Клинически значимых взаимодействий не выявлено.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые применяются одновременно и влияют на этот механизм выведения, могут повышать концентрацию ацикловира в плазме крови.

Пробенецид и циметидин повышают увеличивают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Сочетанное применение ацикловира и микофенолата мофенила, иммунодепрессанта, применяющегося при трансплантации органов, приводит к подобному повышению показателя AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофенила. Однако необходимость в коррекции дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Клинически значимых взаимодействий не выявлено.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые применяются одновременно и влияют на этот механизм выведения, могут повышать концентрацию ацикловира в плазме крови. Пробенецид и циметидин повышают и увеличивают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако необходимость в коррекции дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного назначения Зовиракса для инфузионного введения и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, так как существует потенциальная угроза повышения уровня в плазме одного или обоих препаратов, или их метаболитов. Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммунодепрессанта, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов. Необходимо также соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании Зовиракса для инфузионного введения с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Несовместимость

Таблетки

Неизвестно.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Нет данных.

Особые указания

Таблетки и порошок для приготовления раствора для инфузий

Применение у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов пожилого возраста Ацикловир выводится почками, в связи с этим дозу следует снизить у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*). Вполне возможно, что у пациентов пожилого возраста функция почек снижена, поэтому у пациентов данной группы должна быть рассмотрена необходимость снижения дозы. У пациентов с нарушением функции почек и у больных пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, и они подлежат тщательному наблюдению. В зарегистрированных случаях, вышеприведенные реакции в большинстве случаев обратимы после прекращения лечения (см. раздел *Побочные действия*).

Таблетки

Степень гидратации организма: У пациентов, получающих высокие дозы ацикловира перорально, необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Порошок для приготовления раствора для инфузий

У пациентов, получающих Зовиракс для инфузионного введения в высоких дозах, например, при лечении герпетического энцефалита, необходимо контролировать функцию почек особенно при дегидратации или при нарушении функции почек.

Приготовленный раствор Зовиракса для инфузионного введения имеет значение pH около 11, поэтому его нельзя применять внутрь.

Применение в период беременности и лактации

Фертильность

См. раздел Клинические исследования

Беременность

В реестре случаев беременности при применении ацикловира в постмаркетинговый период регистрировались исходы беременностей у женщин, получавших ацикловир в любой лекарственной форме. Результаты, внесенные в реестр, не указывают на увеличение числа пороков развития у детей, матери которых получали ацикловир, по сравнению с общей популяцией; при этом выявленные пороки развития не

характеризуются единообразием или закономерностями, указывающими на общую причину их возникновения.

Возможность применения ацикловира следует рассматривать только в случае, если потенциальная польза превышает вероятность неизвестных рисков.

Лактация

При применении Зовиракса таблетки в дозе 200 мг 5 раз в сутки ацикловир определялся в грудном молоке в концентрациях, в 0.6-4.1 раз превышающих соответствующие плазменные концентрации. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе до 0.3 мг/кг/сутки. Поэтому назначение Зовиракса в период лактации (грудного вскармливания) требует осторожности.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, работе с механизмами или когнитивные навыки

Таблетки

При оценке способности пациента управлять автомобилем или работать с другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных действий ацикловира. Данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют, фармакология ацикловира не дает оснований ожидать какого-либо негативного влияния.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Зовиракс для инфузионного введения, как правило, применяется для стационарных больных, и информация по способности управлять и работать с механизмами, не применима. Данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют.

Препарат не следует применять после истечения срока годности и следует хранить в недоступном для детей месте.

Передозировка

Симптомы и признаки

Таблетки

Ацикловир только частично абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. При однократном приеме ацикловира внутрь в дозах до 20 г токсические эффекты не зарегистрированы. Случайный, повторный прием чрезмерной дозы перорального ацикловира в течение нескольких дней, приводит к появлению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (такими как тошнота и рвота) и неврологическим реакциям (головная боль и спутанность сознания).

Таблетки и порошок для приготовления инфузионного раствора

Передозировка ацикловира для инфузионного введения приводит к повышению уровня сывороточного креатинина, азота мочевины крови, почечной недостаточности. Неврологические симптомы включают спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кому. Также были описаны как симптомы при передозировке.

Лечение

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает удаление ацикловира из крови и может считаться методом выбора при лечении пациентов в случае симптоматической передозировки.

Форма выпуска

Таблетки

По 5 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 5 контурных ячейковых упаковок (5x5) вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Порошок для приготовления инфузионного раствора

Флаконы прозрачного стекла (типа I), закрытые пробкой из синтетического каучука и обжатые алюминиевой крышечкой с предохранительным пластмассовым колпачком.
По 5 флаконов в контурной пластиковой ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Условия хранения

Таблетки

Хранить при температуре ниже 25°C в сухом месте.

Порошок для приготовления раствора для инфузионного раствора

Хранить при температуре ниже 25°C.

Срок годности

Таблетки

60 месяцев

Порошок для приготовления раствора для инфузионного раствора

60 месяцев

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Держатель регистрационного удостоверения:

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Великобритания

Производитель

Таблетки

Произведено: GlaxoWellcome S.A., Spain/ GlaxoWellcome S.A., Испания

Упаковано: GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A., Poland/ GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A., Польша

Порошок для приготовления раствора для инфузионного раствора

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Italy

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуриг С.п.А.,
Страда Провинчиале Асолана, 90
43056 Сан Поло Ди Торриле
Парма, Италия

Торговые марки принадлежат или используются по лицензии группой компаний GSK.
©2011 группа компаний GSK или их лицензиар.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «NOVOTEK»

100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Городской телефон: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

Электронная почта: ved@novotek.uz; oax70065@gsk.com

