

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

БІОЦИКЛОВІР-БІОФАРМА (BIOSICLOVIR-BIOPHARMA)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 250 мг або 500 мг ацикловіру натрію (9-[(2-гідроксиетокси)метил] гуанін натрієвої солі) у перерахуванні на ацикловір.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з імунodefіцитом та тяжкого генітального герпесу у хворих без імунodefіциту.

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

Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*

Лікування герпетичного енцефаліту.

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у новонароджених.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ацикловіру або до валацикловіру в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години.

Курс лікування ацикловіром 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, спричинених вірусом простого герпесу, у новонароджених триває звичайно 14 днів при ураженні шкіри та слизових оболонок та 21 день – при дисемінації та ураженні центральної нервової системи.

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

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*; ацикловір 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 імунodefіцитом або хворих на герпетичний енцефаліт ацикловір 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 розраховують на одиницю поверхні тіла.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*; ацикловір 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 імунodefіцитом або з герпетичним енцефалітом ацикловір для внутрішньовенного введення призначають у дозі 500 мг/м² поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Дози ацикловіру для внутрішньовенного введення новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців розраховують на основі маси тіла дитини.

Рекомендований режим лікування для немовлят 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, у т.ч. немовлятам, з порушенням функції нирок дозу слід модифікувати відповідно до ступеня 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 ацикловір потрібно з обережністю застосовувати хворим 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 |

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. |

Спосіб введення

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

Спочатку вміст флакона ацикловіру 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, у т.ч. немовлят, коли необхідно звести до мінімуму об'єм рідини, що вводиться, рекомендується, 4 мл розведеного розчину (100 мг ацикловіру) додавати 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 ацикловіру 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, ацикловір для внутрішньовенного введення сумісний з нижчезазначеними рідинами для приготування інфузійних розчинів та зберігає стабільність протягом 12 годин при кімнатній температурі (15-25°C):

- 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 ацикловір для внутрішньовенного введення не містить будь-яких антимікробних консервантів, розчинення та розведення препарату потрібно проводити в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням.

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

Побічні реакції.

Кров і лімфатична система: зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

Імунна система: анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

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

Серцево-судинна система: флебіт.

Респіраторна система та органи грудної клітки: задишка.

Гастроентерологічна система: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

Гепатобіліарна система: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів, оборотне підвищення рівня білірубину, жовтяниця, гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини: свербіж, кропив'янка, висипання (включаючи світлочутливість); прискорене дифузне випадання волосся; ангіоневротичний набряк. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і лікарських засобів, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було.

Нирки та сечовидільна система: 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.

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: стомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

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

Передозування.

При передозуванні ацикловіру шляхом внутрішньовенного введення підвищується рівень сироваткового креатиніну, азоту сечовини крові і, відповідно, розвивається ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома. Ацикловір дуже добре елімінується з крові шляхом гемодіалізу, тому цей метод можна успішно застосовувати при лікуванні передозування препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір у період вагітності, порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати ацикловір для інфузій потрібно лише у разі, якщо потенційна користь для матері від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода.

Призначати ацикловір у період годування груддю слід з урахуванням співвідношення ризик/користь.

Діти. Препарат застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму головним чином шляхом ниркового кліренсу, тому хворим із нирковою недостатністю слід дозу зменшувати (див. «Спосіб застосування та дози»). 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 для виявлення цих побічних реакцій.

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

Розведений ацикловір для внутрішньовенних інфузій має рН приблизно 11, і його не слід призначати для перорального прийому.

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

Ацикловір для внутрішньовенного введення головним чином застосовують для лікування хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, тому зазвичай інформація щодо впливу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами не завжди є необхідною. Досліджень з вивчення впливу ацикловіру на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами не проводилося, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно важливої взаємодії ацикловіру з іншими лікарськими засобами не було виявлено.

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

Пробенецид та циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою концентрація/час, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно. У пацієнтів, які одночасно лікуються ацикловіром для внутрішньовенного введення та іншими препаратами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе потенційне збільшення у плазмі крові концентрації одного або обох препаратів чи їх метаболітів. При одночасному застосуванні з імуносупресантами при лікуванні хворих після трансплантації органів також підвищується у плазмі крові рівень ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату.

Обережність (з контролем функції нирок) потрібна також при призначенні ацикловіру для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (таких, як циклоспорин, такролімус).

Фармакологічні властивості.

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

Інгібіторна активність ацикловіру щодо вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicellazoster* та вірусу Епштейна-Барра високоселективна. Фермент тимідинкіназа у 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 можливе зменшення чутливості окремих штамів вірусу, які можуть не відповідати на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження тимідинкінази та ДНК-полімерази. *In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування менш чутливих штамів.

Взаємозалежність між чутливістю окремих вірусів простого герпесу *in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з'ясована.

Фармакокінетика. У дорослих кінцевий період напіввиведення при внутрішньовенному введенні ацикловіру становить приблизно 2,9 години. Більшість препарату виводиться у незміненому вигляді нирками. Нирковий кліренс ацикловіру істотно вищий за кліренс креатиніну, який вказує на те, що виведення препарату здійснюється нирками не лише шляхом гломерулярної фільтрації, а й тубулярної секреції.

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

У новонароджених та дітей віком до 3 місяців кінцевий період напіввиведення становив 3,8 години.

У пацієнтів літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно віку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий період напіввиведення становить 19,5 години. Середній період напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 години. Рівень ацикловіру у плазмі крові під час діалізу знижується приблизно на 60 %.

Концентрація препарату у цереброспінальній рідині становить приблизно 50 % від відповідної концентрації у плазмі крові. Рівень зв'язування з білками плазми крові відносно низький (9-33 %) і не змінюється при взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватого кольору порошок, при розчиненні утворюється прозорий безбарвний розчин з рН приблизно 11.

Несумісність.

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємкості.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Готовий інфузійний розчин стабільний протягом 12 годин при температурі від 15°C до 25°C. Розчин не слід зберігати в холодильнику. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Порошок по 250 мг, 500 мг у флаконах № 1 або № 5.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «БІОФАРМА».

Місцезнаходження.

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9.