

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## МЕДОВІР (MEDOVIR)

### Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить ацикловіру натрію 274,4 мг еквівалентно ацикловіру 250 мг або ацикловіру натрію 548,8 мг еквівалентно ацикловіру 500 мг.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий або майже білий порошок.

**Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ J05A B01.

### Фармакологічні властивості.

#### Фармакокінетика.

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, вірусу *Varicella zoster*, вірус Епштейна-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір має найбільшу активність відносно вірусу простого герпесу I типу і далі, зі 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 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 або повторних курсах лікування тяжкохворих зі зниженим імунітетом можуть виникати випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, що 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 і 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 пробеніциду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою «концентрація/час» збільшуються на 18 % та 40 % відповідно.

У новонароджених та дітей віком до 3 місяців кінцевий рівень напіввиведення становив 3,8 години. У пацієнтів літнього віку загальний кліренс знижувався відповідно довіку, що є наслідком зменшення кліренсу креатиніну, а також невеликих змін у кінцевому періоді напіввиведення.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній кінцевий рівень напіввиведення становить 19,5 години. Середній рівень напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу становить 5,7 годин. 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.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих зімунодефіцитом 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.

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до ацикловіру, валацикловіру або до інших компонентів препарату в анамнезі.

#### **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 препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру у плазмі крові.

Пробеніцид 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 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) необхідна також при призначенні ацикловіру для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

#### **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 імовірність 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»).

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 ацикловір для внутрішньовенних інфузій має рН приблизно 11,0 і його не слід призначати для перорального прийому.

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

Препарат можливо застосовувати у період вагітності, лише якщо, на думку лікаря, передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Ацикловір екскретується у грудне молоко. З огляду на можливість прояву побічних реакцій у немовляти, на період лікування препаратом годування груддю слід припинити.

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

Зазвичай не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, але у разі виникнення запаморочення або сонливості чи інших побічних реакцій з боку нервової системи та психіки слід утримуватися від такої діяльності.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Застосовувати шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 години.

Курс лікування ацикловіром для внутрішньовенного введення зазвичай триває 5 днів, але він може бути змінений залежно від стану пацієнта та відповідної реакції на терапію.

Лікування герметичного енцефаліту триває зазвичай 10 днів. Лікування інфекцій у новонароджених, спричинених вірусом простого герпесу, триває зазвичай 14 днів при ураженні шкіри та слизових оболонок та 21-й 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 у 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 ацикловір для внутрішньовенного введення слід призначати у 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*, ацикловір для внутрішньовенного введення слід призначати у дозі 250 мг/м<sup>2</sup> 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 ацикловір для внутрішньовенного введення призначати у дозі 500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Дози ацикловіру для внутрішньовенного введення новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців підраховуються 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 дня при десимінованій формі та ураженні центральної нервової системи або 14 днів при захворюванні, що обмежується шкірою та слизовими оболонками.

Дітям та немовлятам із порушенням функції нирок дозу слід модифікувати відповідно до ступеня порушення цієї функції (див. Пацієнти із нирковою недостатністю).

### **Пацієнти літнього віку**

Слід мати на увазі можливість порушення функції нирок у пацієнти літнього віку, і дозу препарату потрібно відповідно змінити (див. Пацієнти із нирковою недостатністю). Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

### **Пацієнти із нирковою недостатністю**

Внутрішньовенно ацикловір потрібно з обережністю застосовувати для лікування хворих із нирковою недостатністю. Слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Нижчезазначені зміни у 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 <sup>2</sup>	250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10-25 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Для хворих, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або на гемодіалізі, 125-250 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхні тіла або 10 мг/кг маси тіла кожні 24 години

#### Спосіб введення

Необхідну дозу ацикловіру вводити 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 розчинити 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 розводити до одержання концентрації не більше 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), додати до обраного розчину для інфузій, як буде зазначено нижче.

Для дітей та 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 менше 100 мл, навіть якщо концентрація ацикловіру буде нижчою 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 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.

#### ***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.***

*З боку крові і лімфатичної системи*

Зниження гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія).

### *З боку імунної системи*

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 із нирковою недостатністю та з іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку серцево-судинної системи*

Флебіт.

### *З боку респіраторної системи та органів грудної клітки*

Задишка.

### *З боку гастроентерологічної системи*

Нудота, блювання, діарея, біль у животі.

### *З боку гепатобіліарної системи*

Оборотне підвищення рівня печінкових ферментів, оборотне підвищення рівня білірубіну, жовтяниця, гепатит.

### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

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

### *З боку нирок та сечовидільної системи*

Збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові.

Це може бути пов'язано з порушенням водно-електролітного обміну. 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 таких 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 із нирковою недостатністю та кристалурією.

### *Загальні розлади*

Підвищена втомлюваність, гарячка, місцеві запальні реакції.

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

### ***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Розчиняти препарат слід безпосередньо перед введенням, оскільки він не має консервантів.

Невикористаний розчин необхідно знищити. Після розведення препарату зазначеними розчинами препарат зберігає свою активність протягом 12 годин при кімнатній температурі. Приготовлений розчин не слід ставити у холодильник.

**Несумісність.** Препарат не змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності.

**Упаковка.** Флакони з порошком для приготування інфузійного розчину 250 мг або 500 мг у флаконідо 10 флаконів в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Медокемі ЛТД Medochemie LTD.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

48 Япету стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Лімассол, 4101, Кіпр (Ампульний ін'єкційний завод)

48 Iapetou Street Agios Athanassios Industrial Area, Limassol, 4101, Cyprus (Facility Ampoule Injectable)