ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕРПЕВІР®
(HERPEVIR)

Склад:
діюча речовина: aciclovir;
1 флакон містить ацикловіру натрієвої солі стерильної у перерахуванні на ацикловір – 250 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого кольору.

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* щодо вірусів герпесу, що включають вірус простого герпесу I та II типів, вірус *Varicella zoster,* вірус Епштейна – Барр 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 – Барр та цитомегаловірусу.
Інгібіторна активність ацикловіру відносно вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу *Varicella zoster* та вірусу Епштейна – Барр 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 є 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. Більша частина 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 застосовують через годину після прийняття 1 грама пробенециду, кінцевий період напіввиведення та площа під кривою концентрація/час збільшуються на 18 % та 40 % відповідно.
У дорослих середні рівні максимальної концентрації у плазмі у рівноважному стані ацикловіру (C_{ssmax}) після 1-годинної інфузії 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг та 15 мг/кг становлять 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл), 92 мкмоль (20,7 мкг/мл) та 105 мкмоль (23,6 мкг/мл) відповідно. Відповідні рівні мінімальної концентрації у плазмі при рівноважному стані

ацикловіру (C_{ssmin}) через 7 годин були 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл), 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл) та 8,8 мкмоль (2 мкг/мл). У дітей віком від 1 року аналогічні рівні C_{ssmax} та C_{ssmin} спостерігалися, коли дозу 250 мг/м^2 було замінено на 5 мг/кг, а дозу 500 мг/м^2 замінено на 10 мг/кг.

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), а C_{ssmin} була 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл). Кінцевий рівень напіввиведення у цих пацієнтів був 3,8 години. 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).

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у пацієнтів 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.

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.

Пробенецид 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 Герпевіром для внутрішньовенного введення та іншими препаратами, що мають аналогічний механізм виділення, можливе збільшення в плазмі концентрації одного або обох препаратів чи їх метаболітів. При одночасному застосуванні ацикловіру з імуносупресантом, який застосовується при лікуванні пацієнтів 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 Герпевіру для внутрішньовенного введення з препаратами, що впливають на функцію нирок (такими як циклоспорин, такролімус).

В експериментальному дослідженні за участю п'яти чоловіків виявлено, що супутня терапія ацикловіром збільшує AUC повністю введеного теофіліну приблизно на 50 %. Рекомендується вимірювати концентрацію в плазмі при одночасній терапії ацикловіром.

Особливості застосування.
Адекватний рівень гідратації необхідно підтримувати у пацієнтів, 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 ураження 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 нирками, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю слід зменшувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У осіб літнього віку також велика ймовірність порушення функції нирок, тому для цієї групи пацієнтів також можливе зменшення дози. Обидві ці групи (пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку) є групами ризику виникнення неврологічних побічних реакцій і тому повинні перебувати під пильним контролем. 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.
Якщо пацієнт отримує 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 Герпевір® для внутрішньовенних інфузій має pH приблизно від 10,7 до 11,7 і не повинен призначатися для перорального прийому. Препарат містить натрій – 24,4 мг. Це потрібно враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Інформація щодо впливу ацикловіру на жіночу фертильність відсутня.
У дослідженні за участю 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 ацикловіру. Не виявлено збільшення кількості вроджених вад у дітей, матері яких застосовували ацикловір під час вагітності порівняно із загальною популяцією. Однак застосовувати ацикловір 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Герпевір® для внутрішньовенного введення головним чином застосовується для лікування пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні, тому зазвичай інформація про вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не є необхідною. Досліджень з вивчення впливу лікарського засобу 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 Герпевіром для внутрішньовенного введення звичайно триває 5 днів, але тривалість може бути змінена 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 Герпевіру для внутрішньовенного введення визначається тривалістю періоду ризику інфікування.

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (за винятком герпетичного енцефаліту) або вірусом *Varicella zoster*, Герпевір® 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 пацієнтів з імунодефіцитом або пацієнтів з герпетичним енцефалітом Герпевір® 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*, Герпевір® для внутрішньовенного введення слід призначати в дозі 250 мг/м^2 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 Герпевір® для внутрішньовенного введення призначають у дозі 500 мг/м^2 поверхні тіла кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок.

Доза Герпевіру 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 – 20 мг/кг/маси тіла кожні 8 годин протягом 21 дня при дисемінованій 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 ступеня порушення цієї функції (див. «Пацієнти з нирковою недостатністю» нижче).

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Внутрішньовенно Герпевір® потрібно з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю. 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 пацієнтів, 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/м^2 поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин
10–25 мл/хв/1,73 м^2	250–500 мг/м^2 поверхні тіла або 20 мг/кг маси тіла кожні 24 години
0 (анурія) – 10 мл/хв/1,73 м^2	Для пацієнтів, які перебувають на тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі, – 125–250 мг/м^2 поверхні тіла або 10 мг/кг маси тіла кожні 24 години та після сеансу гемодіалізу

Спосіб введення

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

Спочатку вміст флакона Герпевіру 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 Герпевіру 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, Герпевір® для внутрішньовенного введення сумісний з нижчезазначеними рідинами для приготування інфузійних розчинів та зберігає стабільність протягом 12 годин при кімнатній температурі (15–25 °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 Герпевір® для внутрішньовенного введення не містить жодних 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 підлягають знищенню.

Діти.

Застосовувати від народження.

Передозування.

При передозуванні ацикловіру шляхом внутрішньовенного введення підвищується рівень сироваткового креатиніну, азоту сечовини крові і, таким чином 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, наведені нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Категорії за частотою виникнення: дуже часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 та < 1/10, не часто ≥ 1/1000 та < 1/100, рідко ≥ 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 оборотними і зазвичай спостерігаються при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю 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, лікарський засіб 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 пацієнтів. Порушення функції нирок, як правило, швидко минає після регідратаційної терапії та/або зменшення дози або повної відміни лікарського засобу. 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 ацикловіру, коли він через необережність потрапляє в навколосудинні тканини.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.
В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 250 мг у флаконах; 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.