

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Герпейд, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Герпейд, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Герпейд, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ацикловир.

Герпейд, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Каждый флакон содержит 250 мг ацикловира.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Герпейд, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Каждый флакон содержит 500 мг ацикловира.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Герпейд, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Каждый флакон содержит 1000 мг ацикловира.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ);
- профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), у пациентов с иммунодефицитом;
- лечение инфекций, вызванных вирусом варицелла зостер (ВЗВ, *Varicella zoster virus*), в том числе ветряной оспы и опоясывающего герпеса;
- лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), у новорожденных;
- профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у реципиентов трансплантата костного мозга.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ)

Взрослые

Для пациентов с ожирением при расчете дозы ацикловира для внутривенного введения на основании фактической массы тела могут быть получены более высокие концентрации ацикловира в плазме крови. Таким образом, следует рассматривать необходимость уменьшения дозы для пациентов с ожирением, в особенности для пациентов пожилого возраста или с нарушением функции почек.

Пациентам с инфекцией, вызванной ВПГ (кроме герпетического энцефалита), назначают препарат Герпейд в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек.

Пациентам с герпетическим энцефалитом назначают препарат Герпейд в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать вероятность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, дозы должны быть скорректированы в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Герпейд должен назначаться с осторожностью пациентам со сниженной функцией почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек основана на клиренсе креатинина, который для взрослых и детей с 12 лет представлен в единицах измерения мл/мин, для новорожденных, детей с 29 дня жизни до 3 месяцев и детей от 3 месяцев до 12 лет – мл/мин/1,73 м².

Предложены следующие схемы коррекции дозы:

Таблица 1. Рекомендуемая схема коррекции дозы при лечении инфекций, вызванных ВПГ или вирусом варицелла зостер (ВЗВ, *Varicella zoster virus*), для взрослых и детей с 12 лет с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина	Дозировка при лечении ВПГ или вируса варицелла зостер	Дозировка при лечении герпетического энцефалита или пациентов с иммунодефицитом и вирусом варицелла зостер
25–50 мл/мин	5 мг/кг массы тела каждые 12ч	10 мг/кг массы тела каждые 12 ч
10–25 мл/мин	5 мг/кг массы тела каждые 24 ч	10 мг/кг массы тела каждые 24 ч
0 (анурия) – 10 мл/мин	2,5 мг/кг массы тела каждые 24 ч	5 мг/кг массы тела каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе	2,5 мг/кг массы тела каждые 24 ч после диализа	5 мг/кг массы тела каждые 24 ч после диализа

Таблица 2. Рекомендуемая схема коррекции дозы при лечении инфекций, вызванных ВПГ или вирусом варицелла зостер (ВЗВ, *Varicella zoster virus*), у новорожденных, детей с 29 дня жизни до 3 месяцев, детей от 3 месяцев до 12 лет с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Дозировка при лечении ВПГ или вируса варицелла зостер	Дозировка при лечении герпетического энцефалита или пациентов с иммунодефицитом и вирусом варицелла зостер
25–50 мл/мин	10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки	20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
10–25 мл/мин	5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки	10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
0 (анурия) – 10 мл/мин	2,5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки	5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
Пациенты на гемодиализе	2,5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки после диализа	5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки

Дети

Дети от 12 до 18 лет

У детей в возрасте от 12 до 18 лет препарат Герпейд следует применять в режиме дозирования, указанном для взрослых.

Дети от 3 месяцев до 12 лет

Расчет дозы препарата Герпейд у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проводят в зависимости от массы тела.

Детям в возрасте от 3 месяцев и старше с инфекциями простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) назначают препарат Герпейд в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов, при условии отсутствия нарушения функции почек.

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев и старше с инфекциями герпетического энцефалита назначают препарат Герпейд в дозе 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов, при отсутствии нарушения функции почек.

У детей со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью нарушения функции почек (таблица 2).

Дети от 29 дня жизни до 3 месяцев

У детей в возрасте от 29 дней до 3 месяцев препарат Герпейд следует применять в режиме дозирования, указанном для новорожденных.

Новорожденные (дети до 28 дня жизни включительно)

У новорожденных дозы определяются в зависимости от массы тела.

Рекомендуемая доза препарата Герпейд для новорожденных с герпесом или подозрением на него составляет 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 21 дня в случае диссеминированного поражения и поражения центральной нервной системы (ЦНС), или в течение 14 дней в случае заболевания, ограниченного поражением кожи и слизистых оболочек. Пациентам со сниженной функцией почек необходимо подбирать назначаемую дозу в соответствии со степенью нарушения функции почек (см. таблицу 2).

Курс лечения препаратом Герпейд обычно составляет 5 дней, но может быть скорректирован в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию. Продолжительность лечения герпетического энцефалита обычно составляет 10 дней.

Продолжительность лечения герпеса у новорожденных, как правило, составляет 14 дней в случае инфекции кожи и слизистых оболочек (глаз, ротовой полости) и 21 день в случае диссеминированного поражения или поражения ЦНС.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), у пациентов с иммунодефицитом

Взрослые

Для пациентов с ожирением при расчете дозы ацикловира для внутривенного введения на основании фактической массы тела могут быть получены более высокие концентрации ацикловира в плазме крови. Таким образом, следует рассматривать необходимость уменьшения дозы для пациентов с ожирением, в особенности для пациентов пожилого возраста или с нарушением функции почек. Используют те же схемы лечения, что и при лечении инфекций, вызванных ВПГ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать вероятность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, доза препарата должна быть скорректирована в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Герпейд должен назначаться с осторожностью пациентам с нарушением функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Доза для пациентов с нарушением функции почек должна быть скорректирована в соответствии с таблицей 1 или 2.

Дети

Дети от 12 до 18 лет

У детей в возрасте от 12 до 18 лет препарат Герпейд следует применять в режиме дозирования, указанном для взрослых.

Дети от 3 месяцев до 12 лет

Расчет дозы препарата Герпейд у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проводят в зависимости от массы тела.

Используют те же схемы лечения, что и при лечении инфекций, вызванных ВПГ.

У детей от 3 месяцев до 12 лет со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью нарушения функции почек (см. таблицу 2).

Продолжительность профилактического применения препарата Герпейд определяется продолжительностью периода риска возникновения инфекции.

Лечение инфекций, вызванных вирусом варицелла зостер (ВЗВ, Varicella zoster virus), в том числе ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Взрослые

Для пациентов с ожирением при расчете дозы ацикловира для внутривенного введения на основании фактической массы тела могут быть получены более высокие концентрации ацикловира в плазме крови. Таким образом, следует рассматривать необходимость уменьшения дозы для пациентов с ожирением, в особенности для пациентов пожилого возраста или с нарушением функции почек.

Пациентам с инфекциями, вызванными ВЗВ, назначают препарат Герпейд в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек.

Пациентам с иммунодефицитом и инфекциями, вызванными ВЗВ, назначают препарат Герпейд в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать вероятность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, доза должна быть скорректирована в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Герпейд должен назначаться с осторожностью пациентам с нарушением функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Дозы у пациентов с нарушением функции почек должны быть скорректированы в соответствии с таблицей 1 или 2.

Дети

Дети от 12 до 18 лет

У детей в возрасте от 12 до 18 лет препарат Герпейд следует применять в режиме дозирования, указанном для взрослых.

Дети от 3 месяцев до 12 лет

Расчет дозы препарата Герпейд у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проводят в зависимости от массы тела.

Детям от 3 месяцев до 12 лет с инфекцией, вызванной ВЗВ, назначают препарат Герпейд в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек.

Младенцам и детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с инфекцией, вызванной ВЗВ, назначают препарат Герпейд в дозе 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов, при отсутствии нарушения функции почек.

Детям от 3 месяцев до 12 лет с нарушением функции почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью нарушения функции почек (см. таблицу 2).

Курс лечения препаратом Герпейд обычно составляет 5 дней, но может быть скорректирован в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у реципиентов трансплантата костного мозга

Взрослые

Для пациентов с ожирением при расчете дозы ацикловира для внутривенного введения на основании фактической массы тела могут быть получены более высокие концентрации ацикловира в плазме крови. Таким образом, следует рассматривать необходимость уменьшения дозы для пациентов с ожирением, в особенности для пациентов пожилого возраста или с нарушением функции почек.

Для профилактики ЦМВ инфекции у реципиентов трансплантата костного мозга назначают препарат Герпейд в дозе 15 мг/кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки с интервалом 8 часов при условии отсутствия нарушения функции почек. Рекомендованная продолжительность лечения составляет от 5 дней до трансплантации и до 30 дней после трансплантации.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимо учитывать вероятность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста, доза должна быть скорректирована в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Герпейд должен назначаться с осторожностью пациентам с нарушением функции почек.

Следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма.

Дозы у пациентов с нарушением функции почек следует рассчитывать согласно таблице 3 для взрослых и детей с 12 лет и таблице 4 для детей от 3 месяцев до 12 лет.

Таблица 3. Рекомендуемая схема коррекции дозы при профилактике ЦМВ инфекции для взрослых и детей с 12 лет с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина	Дозировка
25–50 мл/мин	15 мг/кг массы тела каждые 12 ч
10–25 мл/мин	15 мг/кг массы тела каждые 24 ч
0 (анурия) – 10 мл/мин	7,5 мг/кг массы тела каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе	7,5 мг/кг массы тела каждые 24 ч после диализа

Таблица 4. Рекомендуемая схема коррекции дозы при профилактике ЦМВ инфекции для детей от 3 месяцев до 12 лет с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Дозировка
25–50 мл/мин	20 мг/кг массы тела каждые 12 ч
10–25 мл/мин	20 мг/кг массы тела каждые 24 ч
0 (анурия) – 10 мл/мин	10 мг/кг массы тела каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе	10 мг/кг массы тела каждые 24 ч после диализа

Дети

Дети от 12 до 18 лет

У детей в возрасте от 12 до 18 лет препарат Герпейд следует применять в режиме дозирования, указанном для взрослых.

Дети от 3 месяцев до 12 лет

Расчет дозы препарата Герпейд у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проводят в зависимости от массы тела.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей старше 2 лет, которые подвергались трансплантации костного мозга, для профилактики ЦМВ инфекции может применяться доза, указанная для взрослых.

У детей от 3 месяцев до 12 лет с нарушением функции почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью нарушения функции почек (см. таблицу 4).

Продолжительность профилактического применения препарата Герпейд определяется продолжительностью периода риска возникновения инфекции.

Способ применения

Рекомендованная доза препарата Герпейд должна вводиться в виде медленной внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ацикловиру, валацикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Герпейд следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, дегидратацией, пациентов пожилого возраста, а также при одновременном применении с другими нефротоксичными препаратами.

Особые указания

На период лечения следует поддерживать надлежащий уровень гидратации организма у пациентов, получающих ацикловир внутривенно.

Риск развития почечной недостаточности увеличивается при одновременном применении с другими нефротоксичными препаратами.

Всем пациентам, особенно при наличии клинических проявлений вирусной инфекции, следует соблюдать осторожность во избежание потенциальной возможности передачи вируса.

Длительные или повторные курсы лечения ацикловиром у пациентов с выраженным иммунодефицитом могут привести к появлению штаммов вируса с пониженной чувствительностью к ацикловиру, которые могут не ответить на продолжение терапии ацикловиром.

Восстановленный раствор препарата имеет pH около 11,0. Восстановленный раствор нельзя применять внутрь.

Применение у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста. Ацикловир выводится через почки, поэтому у пациентов с нарушением функции почек следует корректировать дозу препарата в зависимости от клиренса креатинина. У пожилых пациентов возможно снижение функции почек, поэтому

следует оценивать необходимость уменьшения дозы ацикловира для данной группы пациентов. Как у пациентов пожилого возраста, так и у пациентов с нарушением функции почек повышается риск развития нежелательных реакций со стороны ЦНС, поэтому такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем для своевременного выявления соответствующих симптомов. Согласно зарегистрированным отчетам, нежелательные явления со стороны центральной нервной системы, как правило, обратимы и купируются после отмены препарата.

У пациентов, получающих более высокие дозы ацикловира (например, при герпетическом энцефалите), следует тщательно контролировать функцию почек, особенно на фоне обезвоживания или уже имеющегося нарушения функции почек.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 1,13 ммоль (или 26 мг) натрия на каждые 250 мг. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинически значимые лекарственные взаимодействия при применении ацикловира не отмечались.

Ацикловир выводится в неизменном виде преимущественно через почки путем активной канальцевой секреции. При одновременном применении все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать концентрацию ацикловира в плазме крови. Так, пробенецид и циметидин увеличивают значение AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время») ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако коррекция дозы не требуется вследствие широкого терапевтического диапазона ацикловира.

При совместном назначении с препаратами, конкурирующими с ацикловиром за путь выведения, возможно повышение в плазме крови концентрации одного или обоих препаратов, либо их метаболитов. Увеличение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила – иммуносупрессивного средства, применяемого у пациентов после трансплантации, – наблюдалось при одновременном применении лекарственных препаратов, содержащих данные вещества.

Необходимо соблюдать осторожность (и проводить мониторинг изменения функции почек) при внутривенных инфузиях ацикловира совместно с лекарственными препаратами, которые влияют на другие аспекты физиологии почек (например, циклоспорин, такролимус).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Пострегистрационный анализ применения ацикловира у женщин в период беременности не выявил увеличения количества врожденных дефектов у новорожденных по сравнению с общей популяцией; любые врожденные дефекты не демонстрируют однозначной и устойчивой повторяемости, позволяющей сделать предположение об их общем происхождении.

Применение препарата Герпейд у женщин в период беременности следует рассматривать только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает

возможный риск для плода.

Лактация

После приема ацикловира внутрь в дозе 200 мг 5 раз в сутки препарат определялся в грудном молоке в концентрациях, составляющих от 60 % до 410 % концентраций в плазме крови. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе до 0,3 мг/кг/сут. Учитывая данный факт, следует соблюдать осторожность при применении препарата Герпейд у кормящих женщин.

Фертильность

Данные о влиянии ацикловира на фертильность у женщин отсутствуют. В исследовании с участием 20 пациентов мужского пола с нормальным количеством сперматозоидов было установлено, что применение ацикловира внутрь в дозе до 1 г в день в течение 6 месяцев не оказывало клинически значимого влияния на количество, подвижность или морфологию сперматозоидов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ацикловир в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, как правило, применяется у пациентов, находящихся на стационарном лечении, в связи с чем информация о способности пациента к управлению транспортными средствами или механизмами обычно не применима. Исследования по оценке влияния ацикловира в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий на способность к управлению транспортными средствами или механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Категории частоты перечисленных ниже нежелательных явлений являются оценочными. Для большинства нежелательных реакций отсутствуют данные для точной оценки частоты. Кроме того, частота встречаемости нежелательных реакций может варьировать в зависимости от показания.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены по классам систем органов и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	снижение содержания форменных элементов крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).
Нарушения со стороны иммунной системы	
Очень редко	анафилаксия
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень редко	головная боль, головокружение, возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы,

	судороги, сонливость, энцефалопатия, кома
Сосудистые нарушения	
Часто	флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень редко	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	тошнота, рвота
Очень редко	диарея, боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	обратимое повышение активности печеночных ферментов
Очень редко	обратимое повышение концентрации билирубина, желтуха, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	зуд, крапивница, сыпь (в том числе фотосенсибилизация)
Очень редко	ангионевротический отек
Нарушения со стороны со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови ²
Очень редко	нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, почечная колика ³
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень редко	общая слабость, лихорадка, местные воспалительные реакции ⁴

¹ Указанные выше явления обычно отмечались у пациентов с нарушением функции почек и другими предрасполагающими факторами и, как правило, носили обратимый характер.

² Быстрое увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови предположительно связано с высокими пиковыми концентрациями ацикловира в плазме крови и уровнем водного баланса организма. Чтобы избежать подобных явлений при внутривенном введении, следует проводить медленную инфузию в течение 1 часа вместо болюсного введения.

³ Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек и кристаллурией. На период лечения рекомендуется поддерживать надлежащий уровень гидратации организма. Нарушение функции почек обычно быстро купируется при восстановлении водного баланса у пациента и/или уменьшении дозы препарата или его отмене. Прогрессирование до острой почечной недостаточности может происходить в исключительно редких случаях.

⁴ При случайном введении ацикловира в мягкие ткани наблюдались тяжелые местные воспалительные реакции, в некоторых случаях приводящие к деструктивным изменениям кожи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38; +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы. Передозировка ацикловиром вызывает повышение концентрации сывороточного креатинина, азота мочевины крови и последующее нарушение функции почек. Неврологические симптомы при передозировке включают спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кому.

Лечение. Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением для своевременного выявления признаков передозировки. Гемодиализ значительно усиливает выведение ацикловира из крови, поэтому показан при передозировке ацикловира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы.

Код АТХ J05AB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ацикловир – это синтетический аналог пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* вирусы герпеса человека, включая вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (варицелла зостер вирус, *Varicella zoster virus* (ВЗВ)), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) и цитомегаловирус (ЦМВ). В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении ВПГ-1, далее в порядке убывания активности следуют ВПГ-2, ВЗВ, ЭБВ и ЦМВ.

Ингибирующее действие ацикловира на вирусы герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ, ЭБВ, ЦМВ) характеризуется высокой избирательностью. Фермент тимидинкиназа (ТК) здоровых, неинфицированных клеток не использует ацикловир в качестве субстрата, поэтому ацикловир малотоксичен для клеток млекопитающих. Тимидинкиназа клеток, инфицированных ВПГ, ВЗВ и ЭБВ, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат – аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Ацикловира трифосфат

взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и блокирует репликацию вирусной ДНК, что приводит к обрыву цепи вследствие включения ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к появлению штаммов вируса со сниженной чувствительностью, которые не ответят на продолжение терапии ацикловиром. У большинства выделенных штаммов со сниженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, однако сообщалось о наличии штаммов с модифицированной вирусной тимидинкиназой или ДНК-полимеразой. Воздействие ацикловира на штаммы вируса простого герпеса (ВПГ) *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к препарату штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов вируса простого герпеса (ВПГ) к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата. Показано, что высокая доза ацикловира в виде внутривенной инфузии снижает частоту возникновения и замедляет развитие инфекции ЦМВ. Если после внутривенной инфузии высокой дозы ацикловира продолжается лечение высокой дозой ацикловира для приема внутрь в течение 6 месяцев, частота развития виремии и частота летальных исходов также снижаются.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У взрослых средняя максимальная равновесная концентрация (C_{ssmax}) ацикловира в плазме крови после инфузии в течение 1 ч в дозе 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляла 22,7 мкМ (5,1 мкг/мл), 43,6 мкМ (9,8 мкг/мл), 92 мкМ (20,7 мкг/мл) и 105 мкМ (23,6 мкг/мл) соответственно. Минимальная равновесная концентрация ацикловира в плазме крови (C_{ssmin}) через 7 ч после инфузии составляла 2,2 мкМ (0,5 мкг/мл), 3,1 мкМ (0,7 мкг/мл), 10,2 мкМ (2,3 мкг/мл) и 8,8 мкМ (2,0 мкг/мл) соответственно. У детей старше 1 года сопоставимые значения C_{ssmax} и C_{ssmin} наблюдались при введении в дозе 250 мг/м², что соответствует 5 мг/кг, и в дозе 500 мг/м², что соответствует 10 мг/кг. У новорожденных (от 0 до 3 месяцев), которым ацикловир вводился в виде внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг в течение более 1 ч каждые 8 ч, C_{ssmax} составляла 61,2 мкМ (13,8 мкг/мл), а C_{ssmin} – 10,1 мкМ (2,3 мкг/мл).

В отдельной группе новорожденных, которым вводили ацикловир в дозе 15 мг/кг каждые 8 ч, отмечалось увеличение значения равновесной концентрации пропорционально увеличению дозы ацикловира, при этом C_{max} составляла 83,5 мкМ (18,8 мкг/мл), а C_{min} составляла 14,1 мкМ (3,2 мкг/мл).

Распределение

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50 % от концентрации препарата в плазме крови.

С белками плазмы крови ацикловир связывается в незначительной степени (9–33 %), поэтому лекарственные взаимодействия вследствие вытеснения из участков связывания с белками плазмы крови маловероятны.

Биотрансформация

Основным метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметоксиметилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10–15 % введенной дозы препарата.

Выведение

У взрослых после внутривенного введения ацикловира конечный период полувыведения из плазмы крови составляет около 2,9 ч. 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. При назначении ацикловира через 1 ч после приема 1 г пробенецида конечный период полувыведения и AUC увеличивались на 18 % и 40 % соответственно.

У новорожденных (от 0 до 3 месяцев) при введении ацикловира в дозе 10 мг/кг в виде инфузии в течение 1 ч каждые 8 ч конечный период полувыведения из плазмы крови составлял около 3,8 ч.

Почечная недостаточность

У пациентов с хронической почечной недостаточностью конечный период полувыведения ацикловира составлял в среднем 19,5 ч. При проведении гемодиализа средний период полувыведения ацикловира составлял 5,7 ч. Концентрация ацикловира в плазме крови во время диализа снижалась приблизительно на 60 %.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов общий клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно со снижением клиренса креатинина, однако конечный период полувыведения ацикловира изменяется незначительно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность растворов препарата составляет не более 12 ч при комнатной температуре (не выше 25°C), если приготовление осуществлялось в асептических условиях, с использованием инфузионных растворов: 0,45 % натрия хлорид; 0,9 % натрия хлорид; раствор, содержащий 0,18 % натрия хлорида и 4 % декстрозы; раствор, содержащий 0,45 % натрия хлорида и 2,5 % декстрозы.

Раствор препарата, приготовленный с использованием раствора Хартмана, следует применять сразу после приготовления.

Восстановленные и разбавленные растворы не следует замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке/флаконы в пачке/флаконы в коробке) для защиты от света. Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

250 мг, 500 мг, 1000 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл, 30 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 или 5 флаконов и листок-вкладыш в пачке картонной.

10 флаконов и листок-вкладыш в коробке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество листов-вкладышей в коробке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для инфузий (для дозировок 250 мг и 500 мг)

Во флакон с препаратом добавляют воду для инъекций или 0,9 % раствор натрия хлорида, как указано в таблице 5, для получения восстановленного раствора, содержащего 25 мг ацикловира в 1 мл.

Таблица 5. Объемы растворителя для восстановления препарата.

Дозировка	Объем растворителя
250 мг	10 мл
500 мг	20 мл

После добавления растворителя флакон следует осторожно встряхивать до полного растворения его содержимого. При восстановлении в соответствии с приведенными рекомендациями pH раствора препарата составляет примерно 11.

Восстановленный раствор препарата может вводиться в виде внутривенной инфузии с помощью специального инфузионного насоса, регулирующего скорость введения.

В качестве *альтернативного способа* восстановленный раствор препарата разбавляется далее до получения раствора с концентрацией ацикловира, не превышающей 5 мг/мл (0,5 %). Для этого необходимо добавить восстановленный раствор препарата, содержащего 25 мг ацикловира в 1 мл, к выбранному инфузионному раствору (рекомендуемые инфузионные растворы приведены ниже) и хорошо встряхнуть до полного смешивания.

Для детей и новорожденных, которым необходимо проводить инфузии в минимальных объемах, рекомендуется при разведении добавлять 4 мл восстановленного раствора препарата (100 мг ацикловира) к 20 мл инфузионного раствора.

Для взрослых рекомендуется использовать инфузионные растворы в упаковках по 100 мл, даже если концентрация ацикловира при этом будет существенно ниже 0,5 %. Таким образом, одну упаковку инфузионного раствора объемом 100 мл можно использовать для любой дозы ацикловира от 250 мг до 500 мг (10 и 20 мл восстановленного раствора). Для доз от 500 мг до 1000 мг ацикловира необходимо использовать две упаковки инфузионного раствора объемом 100 мл.

При указанном методе разведения ацикловира совместим со следующими инфузионными растворами: 0,45 % натрия хлорид; 0,9 % натрия хлорид; раствор, содержащий 0,18 % натрия хлорида и 4 % декстрозы; раствор, содержащий 0,45 % натрия хлорида и 2,5 % декстрозы; раствор Хартмана.

Приготовление раствора для инфузий (для дозировки 1000 мг)

Во флакон с препаратом добавляют 30 мл воды для инъекций или 0,9 % раствор натрия хлорида. После добавления растворителя флакон следует осторожно встряхивать до полного растворения его содержимого. Далее полученный восстановленный раствор препарата разбавляется до получения раствора с концентрацией ацикловира, не превышающей 5 мг/мл (0,5 %). Для этого используют две упаковки совместимого инфузионного раствора объемом 100 мл (рекомендуемые инфузионные растворы приведены выше), поочередно добавляя в каждую из них по 15 мл восстановленного раствора препарата Герпейд.

Восстановление и разведение должны проводиться в полностью асептических условиях непосредственно перед введением препарата, так как в состав препарата не входят antimicrobial консерванты.

При помутнении раствора или выпадении в нем кристаллов до или во время инфузии, а также неиспользованный раствор следует утилизировать.

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Герпейд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>