

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**23.05.2012 г. № 373**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/5854/01/01**  
**UA/5854/01/02**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказом Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**№ \_\_\_\_\_**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского использования препарата**

**БИОЦИКЛОВИР-БИОФАРМА**  
**(BIOICLOVIR-BIOPHARMA)**

**Состав:**

**Дейст вующее веществ во:** 1 флакон содержит 250 или 500 мг ацикловира натрия (9-[(2-гидроксиэтокси)-метил]-гуанин натриевой соли) в перерасчёте на ацикловир.

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления растворов для инфузий.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство для систематического использования.

Код АТС: J05A B01.

**Клинические характеристики.**

**Показания:** лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с иммунодефицитом, а также вызванных тяжёлым генитальным герпесом у больных без иммунодефицита.

Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с иммунодефицитом.

Лечение инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster*.

Лечение герпетического энцефалита.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у новорожденных.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к ацикловиру либо к валацикловиру в анамнезе.

**Способ применения и дозы**

Инфузия вводится внутривенно в медленном темпе на протяжении не менее 1 часа.

Внутривенный курс лечения ацикловиrom обычно занимает 5 дней. Однако он может быть заменён, в зависимости от состояния пациента и соответственной реакции на терапию. Лечение герпетического энцефалита обычно занимает 10 дней. Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у новорождённых, обычно продолжается 14 дней, в случае поражения кожи и слизистых оболочек, или же 21 день, в случае диссеминации и поражения ЦНС. Продолжительность профилактического применения ацикловира внутривенно определяется периодом времени, в который возможен риск инфицирования. Для

лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, ацикловир для внутривенного применения следует назначать в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов, при условии нормального функционирования почек. Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* у больных с иммунодефицитом или же больных на герпетический энцефалит, ацикловир для внутривенного применения следует назначать в дозе, рассчитанной на идеальную, а не на реальную массу тела.

### Дети

Для детей возрастом от 3 месяцев до 12 лет дозы рассчитываются на единицу площади поверхности тела. Для лечения инфекций, вызванных вирусом простого гепатита (за исключением герпетического энцефалита) или вирусом *Varicella zoster*, ацикловир для внутривенного применения следует назначать в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов, при условии нормального функционирования почек.

Для лечения инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* у детей с иммунодефицитом или с герпетическим энцефалитом, ацикловир для внутривенного введения следует назначать в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов, при условии нормального функционирования почек.

Дозы ацикловира для внутривенного введения новорожденным и грудным детям в возрасте до 3 месяцев рассчитывают на основе массы тела ребёнка.

Рекомендуемый режим лечения для грудных детей, имеющих инфекцию, вызванную вирусом простого гепатита – 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов на протяжении 21 дня, в случае диссеминации и поражения ЦНС, или же 14 дней – в случае заболевания только кожи и слизистых оболочек.

Детям, в том числе грудным, у которых нарушена функция почек, дозу следует модифицировать соответственно со степенью нарушения данной функции (см. «Больные с почечной недостаточностью»).

### Больные пожилого возраста

Следует не забывать о возможности нарушения функции почек. Дозу препарата необходимо изменять соответственно (см. «Больные с почечной недостаточностью»), а также поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

### Больные с почечной недостаточностью

С осторожностью применять ацикловир внутривенно, поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Нижеуказанные изменения в дозировке необходимо делать в зависимости от показателей клиренса креатинина.

### Взрослые

| <b>Клиренс креатинина</b> | <b>Рекомендуемая дозировка</b>   |
|---------------------------|--|
| 25-50 мл/мин              | 5-10 мг/кг массы тела каждые 12 часов  |
| 10-25 мл/мин              | 5-10 мг/кг массы тела каждые 24 часов  |
| 0 (анурия)-10 мл/мин      | Для больных, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на длительном гемодиализе, 2,5-5 мг/кг каждые 24 часа |

## Дети

| Клиренс креатинина                           | Рекомендуемая дозировка   |
|--|---|
| 25-50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>             | 250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 12 часов   |
| 10-25 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>             | 250-500 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела или 20 мг/кг массы тела каждые 12 часов   |
| 0 (анурия)-<br>10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Для больных, находящихся на длительном амбулаторном перитонеальном диализе или на длительном гемодиализе, 125-250 мг/кг/м <sup>2</sup> поверхности тела либо 10 мг/кг массы тела каждые 24 часа |

## Способ введения

Внутривенную инфузию с необходимой дозой ацикловира медленно вводят на протяжении не менее 1 часа, вне зависимости от вводимой дозы.

Вначале состав флакона ацикловира для внутривенного введения необходимо растворить в соответствующем объеме воды для инъекции или же в 0,9 % растворе натрия хлора для инъекций.

Для получения раствора, содержащего 25 мг ацикловира на 1 мл, 250 мг препарата растворяют в 10 мл жидкости.

После добавления жидкости следует слегка встряхнуть флакон, пока его состав полностью не растворится.

Чтобы получить раствор для внутривенного введения, который был бы приготовлен выше указанным способом, раствор следует разводить дальше для получения концентрации не больше 5 мг/мл (0,5 %). После растворения 250 мг ацикловира в 10 мл воды для инъекций (или 0,9 % растворе натрия хлорида) получившийся раствор добавляется указанным ниже способом раствору, выбранному для инфузий.

Для детей, в том числе грудных: если необходимо свести к минимуму объем вводимого вещества, рекомендуется 4 мл разведённого раствора (100 мг ацикловира) добавлять к 20 мл жидкости для инфузий.

Для взрослых: рекомендуемый объем жидкости для инфузий должен быть не меньше 100 мл, даже если концентрация ацикловира будет ниже, чем 0,5%. Поэтому 100 мл жидкости для инфузий необходимо использовать для введения ацикловира в дозах 250 и 500 мг (10 или 20 мл разведённого раствора). Если необходимо применять более значительные дозы препарата (500-1000мг ацикловира), объем жидкости для инфузий нужно увеличить до 200 мл.

Согласно вышеуказанной рекомендации, ацикловир для внутривенного введения совместим с нижеуказанными жидкостями для приготовления инфузионных растворов и сохраняет стабильность на протяжении 12 часов при комнатной температуре (15-25°C):

- 0,45 % или 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,18 % раствор натрия хлорида и 4 % раствор глюкозы;
- 0,45 % раствор натрия хлорида и 2,5 % раствор глюкозы;
- раствор Хартмана;

Во время приготовления растворов для внутривенных инфузий получившаяся концентрация ацикловира не превышает 0,5 %, как указано выше.

В связи с тем, что ацикловир для внутривенного введения не содержит каких-либо antimicrobных консервантов, растворение и разведение препарата необходимо проводить в асептических условиях непосредственно перед употреблением.

В случае помутнения или кристаллизации, подобные растворы не применяются и уничтожаются.

## Побочные реакции

*Кровь и лимфатическая система:* снижение гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).

*Иммунная система:* анафилаксия.

*Психические расстройства и расстройства со стороны нервной системы:* головная боль, обморок, возбужденность, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома.

Вышеуказанные неврологические реакции являются главным образом обратными и обычно наблюдаются при применении к больным на почечную недостаточность и к пациентам с другими факторами риска (см. раздел «Особенности применения»).

*Сердечно-сосудистая система:* флебит.

*Респираторная система и органы грудной клетки:* задышка.

*Гастроэнтерологическая система:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе.

*Гепатобилиарная система:* обратное повышение уровня печёночных ферментов, обратное повышение уровня билирубина, желтуха, гепатит.

*Кожа и подкожные ткани:* зуд, крапивница, сыпь (включая светочувствительность); ускоренное диффузное выпадение волос; ангионевротический отёк. Поскольку выпадение волос может быть связано с большим количеством болезней и лекарственных средств, чёткой связи с ацикловиром выявлено не было.

*Почки и мочевыводительная система:* увеличение уровня мочевины и креатинина в крови.

Это может быть связано с нарушением водно-электролитного обмена. Для того, чтобы избежать этого эффекта, препарат следует вводить не путём внутривенного болюса, а только путём медленной инфузии продолжительностью не меньше 1 часа.

Нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в почках.

Необходимо поддерживать адекватную гидратацию подобных больных. Нарушение функций почек, как правило, быстро проходит после регидратационной терапии и/или уменьшения дозы или же полной отмены препарата. Тем не менее, развитие острой почечной недостаточности возможно в исключительных случаях.

Боль в почках может быть связано с почечной недостаточностью и кристаллургией.

*Общие расстройства:* усталость, горячка, местные воспалительные реакции.

Наблюдаются тяжёлые местные воспалительные реакции при внутривенном введении ацикловира, когда он из-за неосторожности попадает в окоლოსосудные ткани.

## **Передозировка**

При передозировке ацикловира путём внутривенного введения повышается уровень сывороточного креатинина, азота мочевины крови и, соответственно, появляется почечная недостаточность. Неврологическими проявлениями передозировки могут быть спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кома.

Ацикловир очень хорошо элиминируется из крови с помощью гемодиализа, поэтому этот метод может успешно применяться при лечении передозировки препаратом.

## **Использование препарата в период беременности**

Увеличение количества врожденных недостатков у детей, матери которых применяли ацикловир в период беременности – не выявлено, сравнительно с общей популяцией. Однако применять ацикловир для инфузий нужно лишь в тех случаях, когда потенциальная польза препарата для матери превышает возможный риск для плода.

Назначать ацикловир матерям, которые кормят грудью, надо с осторожностью, учитывая соотношение риска/пользы.

*Дети:* в педиатрической практике данный препарат не употребляют

## **Особенности применения**

Ацикловир выводится из организма главным образом путём почечного клиренса, поэтому больным с почечной недостаточностью следует уменьшать дозу (см. «Способ применения и дозы»). У больных пожилого возраста существует большая вероятность нарушения функций почек, поэтому для этой группы пациентов также возможно уменьшение дозы. Обе вышеупомянутые группы пациентов состоят в группе риска по возникновению неврологических побочных реакций, и поэтому должны находиться под контролем для возможности своевременного выявления подобных реакций.

### **Способность влиять на скорость реакции при вождении автотранспортом или работе с другими механизмами**

Ацикловир для внутривенного введения главным образом применяют для лечения больных, которые находятся на стационарном лечении. Поэтому обычно информация касательно влияния ацикловира на вождение автомобилем или работу с другими механизмами не является необходимой, и исследований по этому поводу не проводилась. Однако следует не забывать о возможности развития побочных реакций со стороны нервной системы.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Клинически важного взаимодействия ацикловира с другими медикаментами не было выявлено. Главным образом ацикловир выделяется в неизменившемся состоянии почками через канальцевые секреты, поэтому любое лекарство, которое имеет аналогичный механизм выделения, может увеличивать концентрацию ацикловира в плазме крови.

Пробеницид и циметидин удлиняют период полувыведения ацикловира и площадь под кривой концентрация/время, но вследствие широкого терапевтического индекса ацикловира корректировать дозу не нужно.

У пациентов, которые одновременно лечатся ацикловиром для внутривенного введения вместе с другими препаратами, которые имеют аналогичный механизм выделения, возможно потенциальное увеличение концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов в плазме крови. Уровень ацикловира и неактивного метаболита в плазме крови также повышается при лечении больных после трансплантации органов, если одновременно употребляются иммуносупрессивные препараты.

Также нужна осторожность (контроль функции почек) при назначении ацикловира для внутривенного введения вместе с препаратами, которые влияют на функцию почек (таких как, например, циклоспорин, такролимус).

### **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.* Ацикловир является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида с высокой активностью *in vitro* и *in vivo* против вирусов герпеса, содержащих вирус простого герпеса I и II типов, вирус *Varicella zoster*, вирус Епштейна-Барра и цитомегаловируса. В культуре клеток ацикловир имеет наибольшую активность касательно вируса простого герпеса I типа, а также, по мере уменьшения активности, касательно вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster*, вируса Епштейна-Барра и цитомегаловируса.

Ингибиторная активность ацикловира касательно вируса простого герпеса I типа, вируса простого герпеса II типа, вируса *Varicella zoster* и вируса Епштейна-Барра – высокоселективная. Фермент тимидинкиназа в нормальной неинфицированной клетке не использует ацикловир как субстрат, поэтому он имеет очень низкую токсичность относительно к клеткам человека. Тем не менее, закодированная в вышеупомянутых вирусах тимидинкиназа превращает ацикловир в монофосфат ацикловира, аналог нуклеозида, что дальше превращается в дифосфат, а потом на трифосфат. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и задерживает репликацию вирусной ДНК.

При продолжительных или повторных курсах лечения тяжелобольных со сниженным иммунитетом могут быть случаи уменьшенной чувствительности отдельных штаммов вируса,

которые могут не отвечать на лечение ацикловиром. Большинство клинических случаев бесчувственности связаны с дефицитом вирусной тимидинкиназы, однако существуют сообщения о повреждении тимидинкиназы и ДНК-полимеразы. In vitro взаимодействие отдельных вирусов простого герпеса с ацикловиром может также приводить к формированию менее чувствительных штаммов. Взаимозависимость между чувствительностью отдельных вирусов простого герпеса in vitro и клиническими результатами лечения ацикловиром до конца не выяснена.

**Фармакокинетика.** У взрослых при внутривенном введении ацикловира конечный период полувыведения составляет приблизительно 2,9 часа. Большая часть препарата выводится в неизменённом состоянии почками. Почечный клиренс ацикловира существенно превосходит клиренс креатинина. Это указывает на то, что выведение препарата осуществляется почками не только путём гломерулярной фильтрации, но и тубулярной секреции. 9-карбоксиметоксиметилгуанин является единственным важным метаболитом ацикловира и составляет приблизительно 10-15% количества, которое выводится с мочой. Если ацикловир применяется через час после принятия 1 грамма пробеницида, конечный период полувыведения и площадь под кривой концентрация/время увеличиваются на 18% и 40% соответственно.

У новорожденных и детей возрастом до 3 месяцев конечный срок полувыведения составляет 3,8 часа. У пациентов преклонного возраста общий клиренс снижался соответственно с возрастом, что является следствием уменьшения клиренса креатинина, а также небольших изменений в конечном периоде полувыведения.

У больных с хронической почечной недостаточностью средний конечный уровень полувыведения составляет 19,5 часа. Средний уровень полувыведения ацикловира во время гемодиализа составляет 5,7 часа. Уровень ацикловира в плазме во время диализа снижается приблизительно на 60 %.

Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет приблизительно 50% от соответствующей концентрации в плазме крови. Уровень связывания с белками плазмы крови относительно низкий (9-33%) и не изменяется при взаимодействии с другими лекарственными средствами.

## **Фармацевтические характеристики**

**Основные физико-химические свойства:** белый или беловатого цвета порошок. При растворе образуется прозрачный бесцветный раствор с уровнем pH около 11.

**Несовместимость:** не смешивать препарат с другими лекарственными средствами в одной ёмкости.

**Срок годности:** 4 года.

**Умови зберігання:** Хранить при температуре не выше 25°C. Готовый инфузионный раствор стабилен на протяжении 12 часов при температуре от 15°C до 25°C. Раствор не следует хранить в холодильнике. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка:** порошок по 250 или 500 мг во флаконах № 1 или № 5.

**Форма выпуска:** по рецепту.

**Изготовитель:** ЧАО «БИОФАРМА».

**Местонахождение:** Украина, г. Киев, ул. М. Амосова 9, 03680.

**Дата последнего просмотра**