



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
(МОЗ України)

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web: <http://www.moz.gov.ua>, код ЄДРПОУ 00012925

22.03.2019 № 18.1-07/250

На № _____ від _____

**Фармацевтичний завод
"ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща**

**Державна служба України з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками**

Відділ з питань фармацевтичної діяльності Департаменту впровадження реформ МОЗ України повідомляє, що наказом Міністерства охорони здоров'я України від **21.03.2019 № 629** «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних засобів» затверджено зміни: *технічна помилка в інструкції для медичного застосування у розділі "Спосіб застосування та дози"* до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб **ГЕВІРАН**, форма випуску:

– таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістера у картонній коробці
виробництва **Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща.**

**Начальник відділу з питань
фармацевтичної діяльності
Департаменту впровадження реформ**

Т.М. Лясковський



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
(МОЗ України)

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web: http://www.moz.gov.ua, код ЄДРПОУ 00012925

22.03.2019 № 18.1-07/250

На № _____ від _____

**Фармацевтичний завод
"ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща**

**Державна служба України з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками**

Відділ з питань фармацевтичної діяльності Департаменту впровадження реформ МОЗ України повідомляє, що наказом Міністерства охорони здоров'я України від **21.03.2019 № 629** «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних засобів» затверджено зміни: *технічна помилка в інструкції для медичного застосування у розділі "Спосіб застосування та дози"* до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб **ГЕВІРАН**, форма випуску:

– таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістера у картонній коробці
виробництва **Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща.**

**Начальник відділу з питань
фармацевтичної діяльності
Департаменту впровадження реформ**

Т.М. Лясковський



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
(МОЗ України)

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web: <http://www.moz.gov.ua>, код ЄДРПОУ 00012925

22.03.2019 № 18.1-07/250

На № _____ від _____

**Фармацевтичний завод
"ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща**

**Державна служба України з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками**

Відділ з питань фармацевтичної діяльності Департаменту впровадження реформ МОЗ України повідомляє, що наказом Міністерства охорони здоров'я України від **21.03.2019 № 629** «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних засобів» затверджено зміни: *технічна помилка в інструкції для медичного застосування у розділі "Спосіб застосування та дози"* до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб **ГЕВІРАН**, форма випуску:

– таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 800 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістера у картонній коробці
виробництва **Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща.**

**Начальник відділу з питань
фармацевтичної діяльності
Департаменту впровадження реформ**

Т.М. Лясковський

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.11.2017 № 1495
Реєстраційне посвідчення
№ UA/7565/01/01
UA/7565/01/02
UA/7565/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.03.2019 № 629

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕВІРАН
(HEVIRAN)

Склад:

діюча речовина: ацикловір;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг, 400 мг або 800 мг ацикловіру;

допоміжні речовини: целюлоза мікрोकристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 200 мг і 400 мг: білого кольору, круглі, двоопуклі.

таблетки по 800 мг: білого кольору, довгасті, двоопуклі, з лінією поділу.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ J05A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду, який *in vitro* та *in vivo* пригнічує реплікацію патогенних для людини вірусів групи *Herpes: Herpes simplex* (HSV) I і II типу та вірус *Varicella-Zoster* (VZV).

Дія ацикловіру з гальмування реплікації зазначених вірусів є дуже вибірковою. У незаражених клітинах ацикловір не використовується субстратом ендогенної тимідинкінази (ТК), тому токсична дія на клітини ссавців є незначною. Проте тимідинкіназа вірусного походження, кодована вірусами HSV і VZV, фосфорилує ацикловір до похідного монофосфату (аналог нуклеозиду), який потім фосфорилується за участю клітинних ферментів до ди- і трифосфата ацикловіру. Трифосфата ацикловір є субстратом для вірусної ДНК-полімерази, яка вбудовує його у вірусну ДНК, завершуючи таким чином синтез ланцюга вірусної ДНК і пригнічує його реплікацію.

Тривале застосування ацикловіру або повторні курси лікування хворих з вираженим імунodefіцитом можуть спричинити появу штамів вірусу, резистентних до ацикловіру. У більшості виділених штамів зі зниженою чутливістю виявляється певний дефіцит тимідинкінази, але також описані штами зі зміненою вірусною тимідинкіназою або ДНК-полімеразою. У дослідженнях *in vitro* також виявлена здатність до утворення штамів HSV зі зниженою чутливістю. Залежність між чутливістю вірусу герпесу до ацикловіру, визначеною *in vitro*, та клінічною відповіддю на лікування невідома.

Фармакокінетика.

Ацикловір частково всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У рівноважному стані середня максимальна концентрація (C_{SSmax}) після прийому препарату у дозі 200 мг кожні 4 години становить 3,1 мкмоль/л (0,7 мкг/мл), а відповідна мінімальна концентрація (C_{SSmin}) – 1,8 мкмоль/л (0,4 мкг/мл). Після прийому препарату у дозах 400 мг і 800 мг кожні 4 години C_{SSmax} відповідно становить 5,3 мкмоль/л (1,2 мкг/мл) і 8 мкмоль/л (1,8 мкг/мл), а C_{SSmin} – 2,7 мкмоль/л (0,6 мкг/мл) і 4 мкмоль/л (0,9 мкг/мл).

Після внутрішньовенного введення ацикловіру дорослим період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2,9 години. Більшість препарату виводиться із сечею у незміненому вигляді. Нирковий кліренс ацикловіру значно вищий порівняно з кліренсом креатиніну, що вказує на участь канальцевої секреції при наявності клубочкової фільтрації у виведенні препарату із сечею. Найбільш значущим метаболітом ацикловіру є 9-карбоксиметоксиметилгуанін, який виводиться із сечею в кількості близько 10-15 % уведеної дози.

Прийом 1 г пробенициду за 60 хвилин до введення ацикловіру подовжує період напіввиведення ацикловіру на 18 %, а площа поверхні під кривою концентрація/час у плазмі крові збільшується на 40 %.

У дорослих середня максимальна концентрація (C_{SSmax}) після односторонньої внутрішньовенної інфузії ацикловіру в дозах 2,5 мг/кг м.т., 5 мг/кг м.т. і 10 мг/кг м.т. складала 22,7 мкмоль (5,1 мкг/мл), 43,6 мкмоль (9,8 мкг/мл) і 92 мкмоль (20,7 мкг/мл). Концентрація C_{SSmin} через 7 годин складала 2,2 мкмоль (0,5 мкг/мл), 3,1 мкмоль (0,7 мкг/мл) і 10,2 мкмоль (2,3 мкг/мл). Коли дітям віком від 1 року замість дози з розрахунку 5 мг/кг м.т. ввели дозу 250 мг/м² поверхні тіла, а замість дози 10 мг/кг м.т. призначили дозу 500 мг/м² поверхні тіла, значення концентрації C_{SSmax} і C_{SSmin} були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. У новонароджених і немовлят віком до 3 місяців, яким вводили ацикловір у дозах 10 мг/кг м.т. кожні 8 годин шляхом односторонньої внутрішньовенної інфузії, C_{SSmax} складала 61,2 мкмоль (13,8 мкг/мл), а C_{SSmin} – 10,1 мкмоль (2,3 мкг/мл).

Період напіввиведення лікарського засобу з плазми – 3,8 години.

У пацієнтів літнього віку загальний кліренс ацикловіру зменшується з кліренсом креатиніну, хоча зміни періоду напіввиведення препарату з плазми є незначними.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю середній період напіввиведення ацикловіру становить 19,5 години. Середній період напіввиведення ацикловіру під час гемодіалізу – 5,7 години. Концентрація препарату у плазмі крові під час діалізу зменшується на 60 %.

Концентрація ацикловіру у спинномозковій рідині складає приблизно 50 % рівня у плазмі крові. Зв'язування ацикловіру з білками плазми є незначним (9-33 %), тому конкурентного витіснення ацикловіру з місця зв'язування іншими препаратами не спостерігається.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування вірусних інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес.
- Супресія (профілактика рецидивів) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з нормальним імунітетом.
- Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з імунодефіцитом.
- Лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Протипоказання.

Гевіран не можна призначати хворим з підвищеною чутливістю до ацикловіру, валацикловіру або інших складових препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ацикловір виділяється головним чином у незміненому вигляді нирками шляхом канальцевої секреції, тому будь-які препарати, що мають аналогічний механізм виділення, можуть збільшувати концентрацію ацикловіру в плазмі. Пробенецид і циметидин подовжують період напіввиведення ацикловіру та площу під кривою “концентрація/час”. При одночасному застосуванні з імуносупресантами хворих після трансплантації органів також підвищується в плазмі рівень

ацикловіру та неактивного метаболіту імуносупресивного препарату, але з огляду на широкий терапевтичний індекс ацикловіру коригувати дозу не потрібно.

Особливості застосування.

Ацикловір виводиться з організму із сечею, тому хворим з нирковою недостатністю дозу препарату слід зменшити (див. «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати в осіб літнього віку можливе порушення функції нирок, для таких пацієнтів може потребуватися зниження дози лікарського засобу. Особи літнього віку та хворі з нирковою недостатністю належать до групи підвищеного ризику появи побічної дії з боку нервової системи, тому за пацієнтами цієї категорії слід ретельно спостерігати. Симптоми з боку нервової системи зазвичай зникали після припинення прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід звертати особливу увагу на підтримку адекватного рівня гідратації хворих, які отримують високі дози ацикловіру.

Ризик пошкодження нирок підвищується при застосуванні інших нефротоксичних лікарських засобів. Даних з клінічних досліджень недостатньо щоб зробити висновок, що лікування за допомогою ацикловіру знижує частоту ускладнень вітряної віспи у пацієнтів з нормальним імунітетом.

Тривалі або повторні курси застосування ацикловіру у пацієнтів з важким імунодефіцитом можуть призвести до виділення резистентних вірусних штампів, що не реагують на терапію ацикловіром.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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 таблетки Гевірану потрібно тоді, коли потенційна користь препарату для матері перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю.

При пероральному прийомі 200 мг ацикловіру 5 разів на добу ацикловір проникає у грудне молоко в концентраціях, що становлять 0,6-4,1 % від відповідного 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. Тому призначати ацикловір жінкам, які годують груддю, потрібно з обережністю, враховуючи співвідношення ризик/користь.

Фертильність.

Немає даних щодо впливу ацикловіру на фертильність жінок.

У дослідженні 20 пацієнтів чоловічої статі з нормальною кількістю сперматозоїдів, застосовувався пероральний ацикловір у дозі 1 г на добу протягом до 6 місяців, не було значного клінічного ефекту на кількість сперматозоїдів їх морфологію чи рухливість.

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

При вирішенні питання про можливість керування автомобілем і іншими механізмами слід брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних дій препарату.

Дослідження щодо впливу лікарського засобу Гевіран на здатність керувати транспортними засобами та управляти механізмами не проводилися. Враховуючи можливе виникнення побічних дій, слід бути обережним при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами. Крім того, слід враховувати відстроченні небажанні ефекти діючої речовини.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід приймати цілою, запиваючи водою. При застосуванні високих доз ацикловіру слід підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

Дорослі

Лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, необхідно приймати таблетки Гевірану в дозі 200 мг 5 разів на день із приблизно 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду.

Лікування повинно тривати 5 днів, але у разі тяжкої первинної інфекції воно може бути продовжено.

Для хворих з тяжким імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) чи для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу препарату для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше після початку розвитку інфекції. У випадку рецидивного герпесу найкраще починати лікування у продромальний період або після появи перших ознак ураження шкіри.

Профілактика рецидивів (супресивна терапія) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Хворим з нормальним імунітетом для запобігання рецидивам інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, таблетки Гевірану в дозі 200 мг призначають 4 рази на день з 6-годинним інтервалом.

Для зручності пацієнти можуть приймати 400 мг Гевірану 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

Лікування буде ефективним навіть після зменшення дози таблетованого Гевірану до 200 мг, які приймають 3 рази на добу з 8-годинним інтервалом або навіть 2 рази на добу з 12-годинним інтервалом.

У деяких хворих радикальне поліпшення спостерігається після прийому добової дози Гевірану 800 мг.

Для спостереження за можливими змінами природного перебігу захворювання терапію Гевіраном потрібно періодично переривати з інтервалом 6-12 місяців.

Профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу

Для профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хворим з імунодефіцитом таблетки Гевірану в дозі 200 мг потрібно приймати 4 рази на добу з 6-годинним інтервалом. Для хворих зі значним імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) або для хворих зі зниженою абсорбцією у кишечнику дозу можна подвоїти до 400 мг або застосувати відповідну дозу препарату для внутрішньовенного введення.

Тривалість профілактики залежить від тривалості періоду ризику.

Лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу

Для лікування інфекцій, спричинених вірусами вітряної віспи та оперізувального герпесу, потрібно приймати таблетки Гевірану у дозі 800 мг 5 разів на день з 4-годинним інтервалом, за винятком нічного періоду. Лікування повинно тривати 7 діб.

Хворим з тяжким імунодефіцитом (наприклад після трансплантації кісткового мозку) або хворим зі зниженою абсорбцією у кишечнику краще застосовувати відповідний препарат для внутрішньовенного введення.

Лікування потрібно починати якомога раніше та після початку захворювання, результат буде кращий, якщо лікування почати відразу ж після появи висипів.

Лікування вітряної віспи у пацієнтів з нормальним імунітетом слід розпочинати не пізніше ніж через 24 години після появи висипу.

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Гевіран слід з обережністю призначати хворим з нирковою недостатністю. Необхідно підтримувати адекватний рівень гідратації організму.

При профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, у хворих з нирковою недостатністю рекомендовані пероральні дози не призводять до накопичення ацикловіру, рівень якого перевищував би безпечний рівень, встановлений для внутрішньовенного введення. Проте для хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) рекомендується встановити дозу 200 мг 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 годин.

При лікуванні інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес) для хворих зі значно зниженим імунітетом рекомендується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) встановити дозу 800 мг 2 рази на добу з приблизно 12-годинним інтервалом, а для хворих з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну в межах 10-25 мл/хв) – 800 мг 3 рази на добу з інтервалом приблизно 8 годин.

Діти Для лікування та профілактики інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, дітям з імунодефіцитом віком від 2 років можна застосовувати дози, як для дорослих.

Для лікування вітряної віспи у дітей віком від 6 років призначають 800 мг Гевірану 4 рази на день, дітям віком від 2 до 6 років призначають 400 мг Гевірану 4 рази на день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Більш точно дозу препарату можна розрахувати як 20 мг/кг маси тіла (не перевищувати 800 мг) Гевірану 4 рази на добу.

Спеціальних даних щодо застосування Гевірану для профілактики (запобігання рецидивам) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, або для лікування інфекцій, спричинених вірусом оперізувального герпесу, у дітей з нормальним імунітетом немає.

Діти.

Дітям віком до 2 років цю лікарську форму препарату не застосовують.

Передозування.

Симптоми.

Ацикловір лише частково абсорбується з кишково-шлункового тракту. Були випадки випадкового внутрішнього прийому пацієнтами до 20 г ацикловіру без виникнення токсичного ефекту. При випадковому повторному передозуванні перорального ацикловіру протягом декількох днів виникають гастроентерологічні (такі як нудота та блювання) та неврологічні симптоми (головний біль і сплутаність свідомості).

При передозуванні внутрішньовенного ацикловіру підвищується рівень креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові і, відповідно, з'являється ниркова недостатність. Неврологічними проявами передозування можуть бути сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, судоми та кома.

Лікування.

Хворого потрібно ретельно обстежити для виявлення симптомів інтоксикації. Оскільки рівень ацикловіру в крові добре елімінується за допомогою гемодіалізу, останній слід застосовувати у разі передозування.

Побічні реакції.

З боку крові і лімфатичної системи

Дуже рідко: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: гіперчутливість.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

Дуже рідко: збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, конвульсії, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищезазначені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай виникають у хворих із нирковою недостатністю або іншими факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки

Рідко: задуха.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: тимчасове зростання рівня білірубіну та підвищення активності печінкових трансаміназ у крові.

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: свербіж, висипання (також підвищена чутливість до світла).

Нечасто: кропив'янка, прискорена генералізована втрата волосся.

Оскільки причиною появи прискореної генералізованої втрати волосся може бути багато захворювань і застосування різних лікарських засобів, її виникнення під час прийому ацикловіру не є визначеним.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Частота невідома: алопеція, мультифлормна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку нирок та сечовидільної системи

Рідко: підвищення рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути пов'язаний з нирковою недостатністю та кристалурією.

Слід контролювати стан гідратації хворого. Порушення роботи нирок зазвичай швидко зникають після поповнення рівня рідини в організмі пацієнта та/або зниження дози або скасування препарату. У виняткових випадках може з'явитися гостра ниркова недостатність.

Загальні розлади

Часто: підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла місці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А., Польща /
Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності.

вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща /
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Дата останнього перегляду. 



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

ТЕКСТ УЗГОДЖЕНО
ТАНАСОВА З.М.

ДАТА: 19.12.2018

