



BERLIN-CHEMIE
MENARINI GROUP

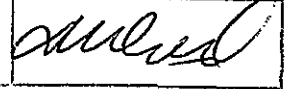
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Brivir®

Бривир



648/12.07.05

**1. Търговско име на лекарствения продукт**Brivir®
Бривир**2. Количествен и качествен състав**Една таблетка *Brivir*® съдържа 125 mg brivudin.**3. Лекарствена форма**

Бяла или почти бяла таблетки с двустранно равни повърхности и скосени ръбове.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

Brivir® е показан за ранно лечение на остър херпес зостер при възрастни пациенти със запазена имунна система.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастните пациенти трябва да приемат по една таблетка *Brivir*® веднъж дневно в продължение на седем дни.

Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано, за предпочитане до 72 часа от появата на първите кожни лезии (обикновено обрив) или до 48 часа след първата поява на везикули. Таблетките трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време. Ако симптомите персистират или се влошават в продължение на седем дневното лечение, пациентът трябва да се консултира с лекар. *Brivir*® е предназначен за краткотрайно лечение.

Лекарството, приложено в обичайната препоръчителна доза (една таблетка *Brivir*® в продължение на седем дни), допълнително намалява риска от проява на пост-зостерна невралгия при пациенти над 50 години.

След първия лечебен курс (седем дни), втори курс не трябва да се започва.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 65 години не се налага промяна на дозата.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

Не се наблюдават значителни промени в системната експозиция на brivudin при наличие на бъбречно или чернодробно увреждане. Ето защо не се налага промяна в дозата при пациенти с умерено и тежко нарушена бъбречна функция, както и при пациенти с умерено или тежко нарушена чернодробна функция (вж. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

Brivir® не трябва да се прилага в случай на свръхчувствителност към brivudin или към някое от помощните вещества на лекарството.

Пациенти на химиотерапия

Приложението на *Brivir*® е противопоказано при пациенти на химиотерапия, особено при лечение с 5-fluorouracil (5-FU), включително и формите за външно приложение, предлекарствата на 5-fluorouracil (напр. capecitabine, floxuridine, tegafur) и комбинирани лекарства, съдържащи тези лекарствени вещества или други 5-флуоропиримидини (вж. раздел 4.4. и т. 4.5.).

Имунокомпрометирани пациенти

Приложението на *Brivir*® е противопоказано при имунокомпрометирани пациенти, каквито са пациентите на химиотерапия, имunosупресивна терапия или лечение с flucytosine при тежки системни микози.



Деца

Безопасността и ефективността на *Brivir*[®] при деца не е напълно доказана, поради което приложението при тях не е показано.

Бременност и кърмене

Brivir[®] не трябва да се прилага по време на бременност или кърмене (виж раздел 4.6.).

4.4. Специални противопоказания и специални мерки при употреба

Brivir[®] не трябва да се прилага едновременно с 5-fluorouracil, включително формите за външно приложение или предлекарства на 5-fluorouracil като capecitabine, floxuridine и tegafur, други комбинирани лекарства, съдържащи тези лекарствени вещества или други 5-флуоропиримидини (напр. flucytosine). Трябва да се има предвид минимум 4 седмици интервал преди започване на лечението с 5-флуоропиримидинови лекарства. Като допълнителна мярка се проследява активността на ДПД (дихидропиримидин дехидрогеназата) преди започване на каквото и да било лечение с 5-флуоропиримидинови лекарства при пациенти, които са приемали наскоро *Brivir*[®].

Brivir[®] не трябва да се прилага при пълна изява на кожните лезии.

Brivir[®] трябва да се прилага внимателно при пациенти с пролиферативно чернодробно заболяване, напр. хепатит.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Противопоказано е едновременното приложение на *Brivir*[®] с 5-fluorouracil (включително формите за външно приложение и предлекарствата, като capecitabine, floxuridine, tegafur) или други 5-флуоропиримидини, напр. flucytosine.

Взаимодействието между тях води до увеличена токсичност на флуоропиримидините, която може да бъде фатална.

Brivudin, посредством основния си метаболит bromovinyl uracil (BVU), инхибира необратимо дихидропиримидин дехидрогеназата (ДПД) - ензим, регулиращ метаболизма и на намиращите се в организма нуклеозиди (напр. тимидин), и на пиримидин-съдържащите лекарства като 5-fluorouracil (5-FU). В резултат на ензимното инхибиране може да настъпи преекспозиция и повишена токсичност на 5-FU.

Клинични данни показват, че при здрави доброволци, третирани със *Brivir*[®] (125 mg веднъж дневно, в продължение на седем дни), пълно функционално възстановяване на активността на ензима ДПД настъпва след 18 дни от последния прием.

Brivir[®] не трябва да се прилага едновременно с 5-fluorouracil, други 5-флуоропиримидини, като capecitabine, floxuridine и tegafur (или комбинирани лекарства, съдържащи тези лекарствени вещества) или flucytosine. Трябва да се спазва минимум 4 седмици интервал преди започване на лечението с 5-флуоропиримидинови лекарства. Като допълнителна мярка, активността на ДПД (дихидропиримидин дехидрогеназата) трябва да бъде проследена преди започване на каквото и да било лечение с 5-флуоропиримидини при пациенти, които са приемали наскоро *Brivir*[®].

В случай на неумишлено приложение на 5-FU и подобни лекарства при пациенти, лекуващи се със *Brivir*[®], се преустановява приложението и на двете лекарства и се предприемат интензивни мерки за намаляване на токсичността на 5-FU. Препоръчва се незабавна хоспитализация и мерки за предотвратяване на системна инфекция и дехидратация. Симптоми на отравяне с 5-FU са гадене, повръщане, диария, в тежки случаи и стоматит, неутропения и потискане функцията на костния мозък.

Друга информация

Не се наблюдава индукция или инхибиране на чернодробната P450 ензимна система.



Приемът на храна не повлиява сигнификантно резорбцията на brivudin.

4.6. Бременност и кърмене

Brivir[®] не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Проучванията върху животни не са показали ембриотоксични или тератогенни ефекти. Фетотоксични ефекти са наблюдавани само при високи дози. Но безопасността на *Brivir*[®] при бременни жени не е установена.

Проучванията върху животни показват, че brivudin и неговият главен метаболит bromovinyl uracil (BVU) преминават в млякото.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на този лекарствен продукт върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране, работа с машини или работа без сигурна опора трябва да се вземе предвид това, че в редки случаи са съобщавани световъртеж и сънливост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Brivir[®] е прилаган при повече от 3900 пациенти в клинични проучвания. Единствената честа вероятно нежелана лекарствена реакция е гадене (2,1 %). Честотата и характера на вероятните нежелани лекарствени реакции са сходни с други подобни нуклеозидни антивирусни лекарства от този клас. Вероятните нежелани лекарствени реакции на brivudin, са обратими и по принцип с лека до умерена интензивност.

На таблицата са изброени нежеланите лекарствени реакции, класифицирани по органи и системи и подредени по честота:

Система	Чести (1 – 10 %)	Нечести (0.1 – 1 %)
Нарушения от страна на кръвта и лимфната система		Гранулоцитопения, еузинофилия, анемия, лимфоцитоза, моноцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето		Безапетитие
Психиатрични нарушения		Безсъние
Нарушения от страна на нервната система		Главоболие, замаяване, световъртеж, сънливост
Нарушения от страна на гастроинтестиналната система	Гадене	Диспепсия, повръщане, коремна болка, диария, флатуленция, запек
Нарушения от страна на хепатобилиарна система		Мастен черен дроб
Нарушения от страна на кожа и подкожие		Сърбеж, еритематозен обрив, повишено изпотяване
Общи нарушения		Астения, умора
Лабораторни отклонения		Повишени γ -ГТ, СГТТ, СГОТ, ЛДХ, урея в кръвта, алкална фосфатаза.

4.9. Предозиране

До момента няма данни за остро предозиране със *Brivir*[®]. При умишлено или предозиране по грешка, трябва да се предприемат съответно симптоматична и поддържаща терапия.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтичен клас: антивирусни лекарства

АТС код: J05AB

Brivudin, лекарственото вещество на *Brivir*[®], е един от най-мощните нуклеозидни аналози, които инхибират репликацията на herpes zoster (varicella zoster virus, VZV). Особено чувствителни са клиничните щамове на VZV. В инфектирани от вирус клетки brivudin преминава няколко последователни фосфорилизации, като се превръща в brivudin-трифосфат, на който се дължи инхибирането на вирусната репликация. Вътреклетъчната конверсия на brivudin във фосфорилирани производни се катализира от ензими, кодирани от вируса, главно от тимидин-кинази. Фосфорилизацията може да се осъществи само в инфектирани клетки, което обяснява високата селективност на brivudin към засегнатите от вируса клетки. Веднъж образуван в инфектираните с вирус клетки, brivudin-трифосфата персистира вътреклетъчно за повече от 10 часа и взаимодейства с вирусната ДНК-полимераза. В резултат на това взаимодействие настъпва мощно инхибиране на вирусната репликация. Механизмът на резистентност се дължи на дефицит на вирусната тимидин-киназа (ТК). Клинични предпоставки за развитие на резистентност са хроничното антивирусно лечение и имунодефицитни състояния на пациента. Те не се очакват при приложение на *Brivir*[®] при определените показания и в посочените дози.

Концентрацията на brivudin, способна да инхибира *in vitro* вирусната репликация (IC₅₀) съответства на 0.001 µg/ml (в диапазона от 0.0003 – 0.003 µg/ml). Така че brivudin е около 200 до 1000 пъти по-мощен от асцловир и пенциловир по отношение *in vitro* инхибирането на репликацията на herpes zoster (VZV). Пиковата плазмена концентрация на brivudin (C_{ssmax}) при хора, приемащи препоръчителната доза (125 mg веднъж дневно), е 1.7 µg/ml (т.е. 1000 пъти "in vitro" IC₅₀ концентрацията), а минималната плазмена концентрация (C_{ssmin}) достига 0.06 µg/ml (т.е. поне 60 пъти IC₅₀). При експанзивен растеж на вируса, brivudin има много бързо начало на действие, достигайки 50% инхибиране на вирусната репликация до 1 час след експозиция на brivudin. Brivudin демонстрира антивирусна активност и при опити с животни, заразени със Simian virus (маймуна) или с herpes simplex вирус тип 1 (мишки и морски свинчета). Brivudin е активен спрямо herpes simplex вирус тип 1, докато спрямо herpes simplex вирус тип 2 той няма сигнификантна антивирусна активност.

Ефективността на *Brivir*[®] се дължи на инхибирането на вирусната репликация, като ускорява отзвучаването на кожните лезии в ранната фаза на herpes zoster при хора. Резултат от високата *in-vitro* антивирусна ефективност на brivudin е и по-добрата клинична ефективност наблюдавана в сравнителни клинични проучвания с асцловир. Времето от началото на лечението до последната везикуларна ерупция намалява средно с 25 % при приложение на brivudin (13,5 часа) в сравнение с асцловир (18 часа). Освен това релативният риск за развитие на постхерпетична невралгия е с 25 % по-малък при brivudin (33 % от пациентите се оплакват от постхерпетична невралгия) в сравнение с ацикловир (43 % от пациентите) – наблюдавано при пациенти над 50 години със запазена имунна функция, лекувани по повод herpes zoster.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Brivudin се резорбира бързо след пероралното приложение на *Brivir*[®]. Бионаличността на brivudin е около 30% от перорално приложената доза *Brivir*[®], в резултат на значителен first-pass метаболизъм. При достигане на steady state, средната пикова плазмена концентрация на brivudin след перорален прием на 125 mg *Brivir*[®] е 1.7 µg/ml и се достига 1 час след прием на дозата. Храната леко забавя резорбцията на brivudin, но не повлиява общото количество на резорбираното лекарство.



Разпределение

Brivudin се разпределя във висока степен в тъканите, тъй като има голям обем на разпределение (75 l). Brivudin се свързва в значителна степен (> 95%) с плазмените протеини.

Метаболизъм

Brivudin се метаболизира във висока степен и бързо чрез ензима пиримидин фосфорилаза, който отцепва захарната молекула с образуване на bromovinyl uracil (BVU) – метаболит, лишен от виростатично действие. BVU е единственият метаболит, който се открива в плазмата у хора и неговата пикова плазмена концентрация надхвърля два пъти тази на основната молекула. По нататък BVU се метаболизира до урацил оцетна киселина, който в по принцип е основен метаболит и се открива в урината, но не у плазмата при хора.

Елиминирание

Brivudin ефективно се отделя от организма с общ клирънс 240 ml/min. Крайното време на полуживот на brivudin е приблизително 16 часа. Brivudin се елиминира чрез урината (65% от приетата доза) главно като урацил оцетна киселина и повече като основни урео-подобни съставки. Непромененият brivudin, отделен в урината, е по-малко от 1% от приложената доза Brivii®.

Кинетичните параметри на BVU по отношение на крайното време на полуживот и клирънса са толкова важни, колкото и на основното лекарство.

Линейна / нелинейна кинетика

Линейна кинетика е наблюдавана в дозов диапазон от 31.25 до 125 mg. Steady-state плазмени концентрации на brivudin се достигат 5 дни след всекидневно приложение на Brivii® 125 mg, без да има данни за кумулиране след това. Основните кинетични параметри на brivudin (AUC, C_{max} и крайно време на полуживот), определени при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (съответно креатининов клирънс 26-50 ml/min/1.73 m² телесна повърхност и < 25 ml/min/1.73 m² телесна повърхност), както и при пациенти с умерено до тежко нарушена чернодробна функция (Child-Pugh Class A-B), са сравними с тези на контролите и поради това при тези случаи не се изисква корекция на дозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проведени конвенционални проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивната токсичност, не демонстрират специфичен риск при краткосрочно приложение при хора.

Предклинични ефекти за остра и хронична токсичност се наблюдават при краткосрочни проучвания при експозиция, значително надвишаваща максималната експозиция при хора. Данните от продължителни проучвания с животни при дневна експозиция на лекарството в клиничния дозов интервал не могат да се приемат за сигнификантни за краткосрочното лечение при хората. Прицелен орган за токсичност при всички видове в предклиничните проучвания е черния дроб.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone K 24-27, magnesium stearate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 години.

Да не се прилага след срока на годност, обозначен на опаковката!



6.4. Специални условия на съхранение

Тъй като лекарственото вещество brivudin е чувствително на светлина, блистерът трябва да се съхранява в картонената кутия.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка

Блистер, който се състои от непрозрачен ригиден PVC филм и алуминиево фолио.

Съдържание в опаковката

Оригинална опаковка от 7 таблетки.

Болнична опаковка от 35 (5 x 7) таблетки.

Мостри от 1 таблетка.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Germany

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20030141

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

21. 02. 2003

10. Дата на актуализация на текста.

Февруари, 2004 год.

