

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КСОРОВИР 200 МГ ТАБЛЕТКИ

1. Име на лекарствения продукт

XOROVIR 200 mg tablets
КСОРОВИР 200 мг таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5248/20.05.02	
6/9/09.04.02	<i>Мисир</i>

2. Качествен и количествен състав

Една таблетка съдържа 200 mg aciclovir.

3. Фармацевтична форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

- За лечение на първични и рецидивиращи инфекции на кожата и лигавиците, причинени от Herpes simplex.
- Премахване на рецидивите, причинени от Herpes simplex при пациенти с нормална имунна защита (отнася се за пациенти с над 6 рецидива годишно).
- Профилактика на инфекции, причинени от Herpes simplex при пациенти с имунна супресия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките Ксоровир трябва да се приемат по възможност с голямо количество течности след хранене. Пациенти, които имат трудност с гълтането на таблетките, могат да разделят таблетката или да я разтворят в чаша с вода (поне 50 милилитра). Лечението с Ксоровир трябва да започне възможно най-рано.



Възрастни

- **Лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex**

Приема се по 1 таблетка с Ксоровир от 200 мг 5 пъти дневно. Продължителността на лечението обикновено е 5 дни. При тежки случаи се изисква по-дълъг период на лечение. При пациенти с високостепенна имуносупресия (напр. след костно-мозъчна трансплантация) или при пациенти с недостатъчна чревна резорбция, индивидуалната доза трябва да се увеличи до 400 мг или да се обмисли прилагането на интравенозни лекарствени продукти.

- **Премахване на рецидивите, причинени от Herpes simplex при пациенти с нормална имунна защита (отнася се за пациенти с над 6 рецидива годишно)**

Приема се по 200 мг ацикловир 4 пъти дневно или по 400 мг - 2 пъти дневно. В някои случаи е възможно намаляване на дозата от 200 мг ацикловир 3 пъти дневно или само 2 пъти дневно.

Въпреки приемането на обща дневна доза от 800 мг ацикловир не може да се изключи възникването на инфекция. Лечението трябва да се прекъсва периодично всеки 6 до 12 месеца, за да се констатират евентуално настъпили промени в хода на заболяването.

- **Предотвратяване на инфекции, причинени от Herpes simplex при пациенти с имуносупресия**

Пациентите с имуносупресия получават 200 мг ацикловир 4 пъти дневно превантивно. При пациенти с високостепенна имуносупресия (напр. след костно-мозъчна трансплантация) или при пациенти с недостатъчна чревна резорбция, индивидуалната доза трябва да се увеличи до 400 мг или да се обмисли прилагането на интравенозни лекарствени продукти.

Времетраенето на профилактиката зависи от продължителността на имуносупресията и потенциалния риск от инфекция.

Дозировка при деца

- **Лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex при деца с нормален имунитет и предотвратяване на инфекции, причинени от Herpes simplex при деца с имуносупресия**

За деца над 2 години: същата доза, както за възрастни.

За деца под 2 години: половината от дозата, препоръчана за възрастни.



- **Предотвратяване на рецидивите, причинени от Herpes simplex при деца с нормална имунна защита**

Специфични данни не са налице.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст

При по-възрастни пациенти общия клирънс на ацикловира съответства на креатининовия клирънс. При лечение с висока доза орално трябва да се осигури поемането на достатъчно количество течности. Ако функцията на бъбреците е нарушена, дозата трябва да се редуцира.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс над 10 мл/мин. (серумен креатинин: жени < 550 $\mu\text{mol} / \text{l}$; мъже < 750 $\mu\text{mol} / \text{l}$) - стандартна дозировка.

Креатининов клирънс под 10 мл / мин. - 200 мг два пъти дневно.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към ацикловир и/или ганцикловир и валацикловир, също и към някоя съставка на лекарството. Ацикловир може да бъде приложен само под лекарско наблюдение и при пациенти с ограничена бъбречна функция, дозата трябва да се редуцира.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

За да се постигне възможно най-голям ефект от лечението, ацикловир трябва да започне да се прилага възможно най-рано след появата на симптомите. При повтарящи се инфекции, лечението трябва да започне в продромален период. Пациентите трябва да бъдат уведомени, че при лечение преноса на вируса, особено в острия стадий на болестта може да бъде частично избегнат.

В особени случаи е необходимо и мнението на специалист дерматолог



Всяка таблетка съдържа 213,6 мг лактоза. Това количество вероятно е недостатъчно, за да предизвика специфични симптоми на непоносимост.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Пробенцид удължава елиминацията на ацикловира.

Макар, че други субстанции, които повлияват бъбречната физиология могат да понижат елиминирането на ацикловира при определени обстоятелства, тяхното взаимодействие все още не е определено в клиничната практика.

4.6. Бременност и кърмене

Има малко данни относно поява на нежелани лекарствени реакции при употреба на ацикловир при бременни жени. Трябва да се обмисли добре целесъобразността на терапията за майката срещу потенциалния риск за детето. По време на бременност, ако е възможно, терапията с ацикловир трябва да се прекрати. След прием на доза от 200 мг ацикловир орално 5 пъти дневно, концентрацията в кърмата достига от 0,6 до 4,1 пъти плазмената концентрация, което означава доза ацикловир над 0,3 мг/кг телесно тегло дневно. По тази причина ацикловир не трябва да бъде предписван на кърмачки. При належаша за майката употреба, кърменето временно трябва да се прекрати.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни относно влиянието на ацикловир върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки, че не се предполага ацикловир да повлиява върху способността за шофиране и работа с машини, в редки случаи нежелани лекарствени реакции като умора, главоболие и леки неврологични смущения трябва да се вземат под внимание.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

След употреба, при някои пациенти е установен кожен обрив, който изчезва след прекратяване приема на лекарството.

При някои пациенти са наблюдавани гастроинтестинални смущения като гадене, повръщане, диария и коремна болка. Проучванията с контрола плацебо и двойно-сляпа проба показват, че разпространението на тези нежелани реакции беше еднакво при пациентите с ацикловир и плацебо.

Обратими неврологични реакции, такива като замайване, объркване, халюцинации, сънливост и подтискане на съзнанието до състояние на кома рядко са наблюдавани - главно при пациенти с нарушена бъбречна функция или други предразполагащи фактори.

Рядко се наблюдава и увеличаване на косопада. Тъй като косопада се среща при много болести, както и след употреба на разнообразни лекарства, връзката с провежданото лечение с ацикловир е съмнителна. Появата на незначително, временно увеличение на билирубина, чернодробните ензими, серумната урея и креатинина или леко отклонение в хематологичните параметри са много редки.

Има единични съобщения за поява на главоболие, умора и безсъние. Не беше наблюдавано определено увеличаване на токсичността при пациенти, които също получаваха и анти-ретровирусна терапия.

4.9. Предозиране

Ацикловир само частично се абсорбира от стомашно-чревния тракт (приблизително 20% от препоръчаната доза). По-високите дози се абсорбират по-лошо. Не се очакват никакви токсични ефекти след прием на еднократна доза над 5 грама. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти. Няма емпирична информация за ефектите от по-висока доза. След прием на 25 таблетки ацикловир от 200 мг не се очакват никакви токсични ефекти. Интравенозни еднократни дози до 80 мг/кг телесно тегло се понасят без нежелани лекарствени реакции. Ацикловир подлежи на диализа.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Ацикловир е синтетичен пурин-нуклеозиден аналог. Той инхибира човешките херпес вируси, включително Herpes Simplex Virus (HSV) тип 1 и 2, Varicella-Zoster



Virus (VZV), Epstein-Barr Virus (EBV), и Cytomegalovirus (CMV). В клетъчни култури ацикловир показва най-голяма ефективност срещу HSV-1, следван от HSV-2, VZV, EBV и CMV. Инхибиращия ефект на ацикловира върху HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV е високо селективен. В нормални, неинфектирани клетки ацикловир не се използва от тимидин киназата (ТК) като субстрат, така, че токсичността е много ниска в сравнение с човешки клетки и не се повлиява от вируса. С помощта на вирусната тимидин киназа (кодираща HSV, VZV и EBV) ацикловир се преобразува първо до монофосфат, нуклеозиден аналог, и по-нататък с участието на клетъчните ензими се преобразува до дифосфат и трифосфат. Ацикловир трифосфат се свързва с вирусната ДНК полимераза и инхибира репликацията на вирусната ДНК след инкорпориране, като по този начин прекъсва вирусната ДНК верига.

При пациенти с високостепенна имуносупресия, дългосрочно или повторно лечение с ацикловир може да доведе до селекция на вирусни щамове с намалена сензитивност, които вече не се повлияват от терапията с ацикловир. В повечето от изолираните клинични щамове с редуцирана чувствителност, вирусната тимидин киназа също липсваше понякога, което води до *in vitro* развитие на по-ниско чувствителни щамове; щамове с изменена тимидин-киназа или ДНК-полимераза също бяха открити. Връзката между *in vitro* сензитивността на HSV щамовете и клиничния отговор на терапията с ацикловир не е така показателна.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение, ацикловир само частично се резорбира от червата. Средно steady-state максимума на плазмените концентрации ($C^{ss} \max$) след доза от 200 мг 5 пъти дневно, беше 3,1 микромола (0,7 мкг/мл), а еквивалентно плазменото ниво беше ($C^{ss} \min$) 1,8 микромола (0,4 мкг/мл).

$C^{ss} \max$ -ниво след доза от 400 мг или 800 мг 5 пъти дневно беше 5,3 микромола (1,2 мкг/мл) или 8 микромола (1,8 мкг/мл). $C^{ss} \min$ -ниво беше 2,7 микромола (0,6 мкг/мл) и 4 микромола (0,9 мкг/мл). Плазмения полуживот след интравенозно приложение при възрастни беше 2,9 часа, при пациенти с хронично нарушена бъбречна функция - 19,5 часа.

Средния полуживот по време на диализа беше 5,7 часа.

Плазменото ниво на ацикловира беше редуцирано до 60% по време на диализата.

Нивото на ацикловира в cerebro-спиналната течност достигаше до 50% от плазменото ниво. Свързването на плазмените протеини е сравнително слабо (9-33%), взаимодействие с други вещества по време на преминаването през мембраната не е установено.

В по-голямата си част ацикловир се елиминира непроменен през бъбреците. Клирънс на бъбречния ацикловир е значително по-голям отколкото креатениновия



клирънс, което показва, че елиминирането се извършва не само чрез гломерулна филтрация, но също и посредством тубуларната секреция.

Единствения важен метаболит 9-карбоксиметоксиметил гуанин беше открит в урината, приблизително 10-15% от предписаната доза. Ако ацикловир е даден 1 час след пробенецид, крайния полуживот се удължава до 18% и платото на плазмената концентрационна крива се удължава до 40%. Проучванията върху серопозитивни пациенти, които получаваха ацикловир като допълнение към терапията със зидовудин показаха, че няма видими промени във фармакокинетичното поведение на двете субстанции.

5.3. Предклинични данни за безопасност

До 450 мг ацикловир са предписвани орално до 2 години, без да са наблюдавани промени. Не е наблюдаван мутагенен ефект в следните тестове: Амес тест, клетки от бозайник, миши лимфомен тест.

В следните тестове мутагенни ефекти бяха наблюдавани при високи и при частично цитотоксични концентрации: миши лимфомни клетки в тимидин-киназен локус, *in vitro* с човешки лимфоцитни култури, на костно- мозъчни клетки.

Не съществува мутагенен риск.

След подкожно и интравенозно приложение на повече от 25 мг/кг телесно тегло ацикловир, не бяха открити никакви токсични ефекти у майката и в ембрионалното и зародишното развитие.

В допълнителни тестове след подкожно приложение на 100 мг ацикловир на кг тегло 3 пъти дневно, бяха наблюдавани малформации у фетуса (анофталмия и аномалии на гръбначния стълб).

При тази доза се появи нефрокситоксичност.

Широка гама обратими, неблагоприятни ефекти в сперматогенезата се появиха единствено при приложение на дози ацикловир, които далеч надминават нормалния терапевтичен диапазон.

При дългосрочни проучвания (2 години) ацикловир е доказан като неканцерогенен.

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза, целулоза, натриева сол на карбоксиметилирано нишесте, съ-поливидон, магнезиев стеарат.



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

48 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, на защитено от светлина място.

6.5. Данни за опаковката

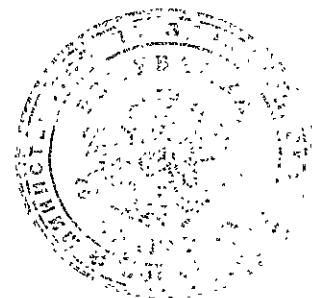
Блистери с 25 таблетки (5 броя блистери x 5 таблетки).

7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешителното за употреба

F. Joh. Kwizda Ges. m.b.H.,
Dr. Karl Lueger – Ring 6, 1010 Vienna
Austria

8. Дата на първа регистрация: септември 1997**9. Дата на последна редакция на текста: септември 1997****10. Предписание и фармацевтични изисквания:**

Лекарствения продукт се отпуска само по лекарско предписание



11. Списък на страните, в които е регистриран препаратът:

Австрия
Естония
Грузия
Гърция
Русия
Чехия
Беларус
Кипър

