

# Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

ZOVIRAX

### 2. Количествен и качествен състав

Таблетки, съдържащи 200 mg aciclovir.

Таблетки, съдържащи 800 mg aciclovir.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- Лечение на първични и рецидивиращи инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus тип 1 и тип 2.
- Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет.
- Профилактика на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, при имунокомпрометирани пациенти.
- Лечение на Varicella и Herpes zoster, причинени от Varicella Zoster Virus.
- Лечение при тежък имуен дефицит, главно при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (брой на CD<sub>4</sub><sup>+</sup> клетки под 200/mm<sup>3</sup>, включително болни със СПИН или тежък СПИН-свързан комплекс), или след костномозъчна трансплантация.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка при възрастни:

##### *Лечение на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus:*

За лечение на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, трябва да се приемат 200 mg ZOVIRAX пет пъти дневно на около четиричасови интервали, като нощната доза се пропуска. Лечението трябва да продължи пет дни, но при тежки първични инфекции може да бъде продължено.

При пациенти с тежък имуен дефицит (например след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата, дозата може да бъде удвоена до 400 mg или, алтернативно, да се обсъди интравенозно приложение.

Приложението на лекарството трябва да започне, колкото е възможно по-рано след началото на инфекцията. При рецидиви се предпочита това да бъде по време на продромалния период или когато лезиите се появят за пръв път.

##### *Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет:*

За потискане развитието на инфекциите, причинени от Herpes Simplex Virus, при пациенти със запазен имунитет, трябва да се приемат по 200 mg ZOVIRAX, 4 пъти дневно, на около 6 часа.

Много пациенти могат да бъдат поставени на режим от 400 mg два пъти дневно, които за удобство може да се приемат на интервал от 12 часа.

Понижаване на дозата до 200 mg ZOVIRAX, приеман 3 пъти дневно на 8-часови интервали или дори два пъти дневно на 12-часови интервали, може да се окаже ефективно.

Трябва да се има предвид, че дори при прием на дневна доза от 800 mg от лекарството при някои пациенти може да се развие инфекция.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	9369,9370
разрешение за употреба №	14.07.04
657/25.05.04	Министр.



Терапията трябва да бъде прекъсвана периодично на интервали от 6 до 12 месеца с оглед възможни промени в развитието на болестта.

***Профилактика на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, при имунокомпрометирани пациенти:***

За профилактика на инфекциите, причинени от Herpes Simplex Virus, при имунокомпрометирани пациенти, трябва да се приемат по 200 mg ZOVIRAX 4 пъти дневно на 6-часови интервали.

При пациенти с тежък имуноен дефицит (например след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата, дозата може да се удвои до 400 mg или, алтернативно, може да се обсъди интравенозно приложение.

Продължителността на профилактикитичното приложение зависи от времетраенето на рисковия период.

***Лечение на Varicella и Herpes zoster, причинени от Varicella Zoster Virus:***

За лечение на Varicella и Herpes zoster инфекции, трябва да се приемат 800 mg ZOVIRAX, 5 пъти дневно на около 4-часови интервали, като се пропуска нощната доза. Лечението трябва да продължи 7 дни. Проведените изследвания показват, че ранното започване на лечение със ZOVIRAX при Herpes zoster, води до успешно повлияване на болката и може да редуцира честотата на поява на постхерпетична невралгия (болка, съпътстваща zoster инфекцията).

При пациенти с тежък имуноен дефицит (напр. след костномозъчна трансплантация) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата, трябва да се обсъди интравенозно приложение на продукта.

Приложението трябва да започне, колкото е възможно по-рано след началото на инфекцията. Лечението дава по-добри резултати, ако се започне колкото е възможно по-рано след появата на обрива.

***Лечение на пациенти с тежък имуноен дефицит:***

Препоръчва се прием на 800 mg ZOVIRAX, четири пъти дневно, приблизително на 6 часа.

При пациенти с костномозъчна трансплантация, това дозиране обикновено се предшества от интравенозно приложение на ZOVIRAX в продължение на един месец (виж. Лекарствена информация за ZOVIRAX I.V. за инфузия).

Установената при проучвания продължителност на лечението при пациенти с костномозъчна трансплантация е 6 месеца (от 1 до 7 месеца след трансплантация).

От изследванията се установява, че едновременното приложение на ZOVIRAX с антиретровивусната терапия (основно перорална форма на Retrovir), води до редуциране на смъртността при пациенти с напреднала форма на HIV инфекция.

При проучванията лечението е продължило 12 месеца, но вероятно тези пациенти ще се чувстват по-добре при по-продължителна терапия.

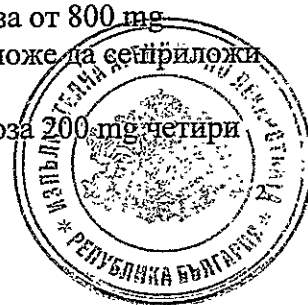
При приложение на перорален ZOVIRAX се постига ефективна профилактика на херпес вирусните инфекции.

***Дозировка при деца:***

За лечение на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, както и за тяхната профилактика, при имунокомпрометирани деца на и над 2 годишна възраст, трябва да бъдат използвани дозировките за възрастни. При деца на възраст под две години, трябва да се прилага половината от дозата за възрастни.

За лечение на Varicella при деца над 6 години може да се приложи доза от 800 mg ZOVIRAX четири пъти дневно. При деца на възраст между 2 и 6 години може да се приложи доза от 400 mg ZOVIRAX четири пъти дневно.

При деца на възраст под 2 години може да се приложи ZOVIRAX в доза 200 mg четири



пъти дневно. По-точно определяне на дозата се постига при прием на 20 mg ZOVIRAX/kg т.т. (до 800 mg) четири пъти дневно. Лечението трябва да продължи пет дни.

Няма описани специфични данни за потискането на инфекциите, причинени от Herpes Simplex Virus или за лечението на Herpes zoster при деца със запазен имунитет.

Ограничени данни сочат, че при терапия на деца на възраст над 2 години, с тежък имунен дефицит, може да се приложи дозата за възрастни.

#### ***Дозировка при пациенти в напреднала възраст:***

При тези пациенти общият клирънс на aciclovir намалява паралелно с общия креатининов клирънс. Трябва да се поддържа адекватен воден баланс при пациенти в напреднала възраст, приемащи високи дози ZOVIRAX перорално.

При пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция трябва да се обърне специално внимание на намаляването на дозата.

#### ***Дозировка при бъбречно увреждане:***

При лечение и профилактика на инфекции, причинени от Herpes simplex virus при пациенти с увредена бъбречна функция, препоръчаните перорални дози не трябва да водят до натрупване на aciclovir над нива, за които е установено, че са безопасни, при интравенозна инфузия. Обаче, за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 10 ml/min), се препоръчва дозировка от 200 mg два пъти дневно на 12-часови интервали.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 10 ml/min) и наличие на тежък имунен дефицит, както и за лечение на Varicella и Herpes zoster инфекции се препоръчва дозировка до 800 mg два пъти дневно на около 12-часови интервали. При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс в границите от 10 до 25 ml/min) се препоръчва дозировка до 800 mg три пъти дневно на интервали от около 8 часа.

### **4.3. Противопоказания**

ZOVIRAX е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към aciclovir или valaciclovir.

### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

#### ***Хидратация:***

Необходимо е поддържане на подходяща хидратация при пациенти, приемащи високи перорални дози aciclovir.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия.

Aciclovir се елиминира непроменен главно с урината, чрез активна бъбречна тубулна секреция. Едновременният прием на лекарства, които се елиминират по този път, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на aciclovir. По този механизъм, probenecid и cimetidine водят до повишаване на AUC на aciclovir, и намаляват бъбречния клирънс на продукта. Установени са повишаване на AUC на aciclovir и на неактивния метаболит на имunosупресора mусophenolate mofetil, използван при трансплантирани пациенти, при едновременно приложение на двата продукта. Обаче, поради голямата терапевтична ширина на aciclovir, не е необходима промяна в дозата.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### ***Бременност:***

В пост-маркетинговия регистър на случаите на бременност има данни от проследяване



на бременни жени, приемали различни форми на ZOVIRAX.

Данните от регистъра не показват увеличаване на броя на вродените дефекти при деца на майки, приемали ZOVIRAX, в сравнение с общата популация. Вродените дефекти не показват сходство или особеност, предполагаща обща причина.

Необходимо е повишено внимание при приложение на продукта като възможните ползи от лечението на майката трябва да се преценят спрямо възможните рискове за плода.

#### ***Тератогенност:***

Според данни от международно приетите стандартни тестове, при системно прилагане на aciclovir, не се установяват ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове или мишки. Фетални аномалии са установени в проведени нестандартни изпитвания при плъхове, само след прилагане на много високи, токсични за майката, дози подкожно. Връзката на тези открития с клиничната практика не е установена.

#### ***Кърмене:***

След перорално приложение на дози от 200 mg aciclovir, пет пъти дневно, aciclovir се установява в кърмата в концентрации, от 0,6 до 4,1 пъти по-високи от съответните плазмени. По този начин, при кърмене детето може да приеме aciclovir в дози до 0,3 mg/kg/24h. Затова се препоръчва повишено внимание при приложение на ZOVIRAX при кърмачки.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Когато се преценява способността за шофиране или работа с машини трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и възможните нежелани лекарствени реакции. Не са провеждани проучвания за изследване на ефекта на ZOVIRAX върху способността за шофиране и работа с машини. В допълнение нежеланият ефект върху тези дейности не може да бъде предвиден от фармакологичните данни за лекарственото вещество.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на нежеланите реакции по-долу е приблизително изчислена. За повечето нежелани реакции липсва подходяща информация, за да се изчисли честотата на нежеланите реакции. В допълнение нежеланите лекарствени реакции могат да варират по различен начин в зависимост от показанието.

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции:

Много чести  $\geq 1/10$ ; чести  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечести  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редки  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ; много редки  $< 1/10\ 000$ .

#### **От страна на кръвоносната и лимфната система:**

Много редки - анемия, левкопения, тромбоцитопения.

#### **От страна на имунната система:**

Редки – анафилактична реакция.

#### **Неврологични и психиатрични реакции:**

Чести – главоболие, замаяност

Много редки – възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични симптоми, гърчове, сомнолентност, енцефалопатия, кома.

Горепосочените нежелани лекарствени реакции са обратими и обичайно се съобщават от пациенти с нарушена бъбречна функция при които дозата е била по-висока от препоръчаната или са имали други предразполагащи фактори.



#### От страна на дихателната система, гръдния кош и медиастиnuma

Редки – диспнея.

#### От страна на гастроинтестиналния тракт:

Чести – гадене, повръщане, диария и коремни болки.

#### От страна на черния дроб и жлъчните пътища:

Редки - повишаване стойностите на билирубина и на чернодробните ензими

Много редки – хепатит, жълтеница.

#### От страна на кожата и подкожната тъкан:

Чести – сърбеж, обриви (включително фоточувствителност)

Нечести – уртикария, ускорен дифузен косопад.

Този вид косопад се свързва с широк спектър болестни процеси и лекарства, връзката му с терапията с aciclovir е несигурна.

Редки – ангиоедем.

#### От страна на бъбреците:

Редки – повишаване на серумните стойности на урея и креатинин

Много редки – остра бъбречна недостатъчност

#### От страна на целия организъм

Чести – умора, повишена температура.

### 4.9. Предозиране

#### *Симптоми и прояви:*

Aciclovir се абсорбира само частично в храносмилателната система. При еднократен прием на доза до 20 g, не се установяват токсични ефекти. Случайно, повтарящо се предозиране в продължение на няколко дни, с перорални форми на aciclovir, води до развитие на нежелани ефекти от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане) и от страна на нервната система (главоболие и обърканост).

Предозирането на интравенозен aciclovir води до повишаване стойностите на серумния креатинин, серумния уреен азот, с последващо развитие на бъбречна недостатъчност. След интравенозно предозиране на продукта са описани неврологични ефекти, включващи обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома.

#### *Терапия:*

Необходимо е наблюдение на пациентите за прояви на токсичност. Хемодиализата значително допринася за отстраняването на aciclovir от кръвта и затова трябва да се обсъди като терапевтичен метод при симптоматично предозиране.

## 5. Фармакологични данни

АТС код: J05AB01

### 5.1. Фармакодинамични свойства

#### *Механизъм на действие*

Aciclovir е синтетичен пуринов нуклеозиден аналог, като при условия in vitro и in vivo проявява инхибиторна активност срещу човешки Herpes вируси, включително Herpes Simplex Virus (HSV) тип 1 и тип 2, Varicella Zoster Virus (VZV), Epstein Barr Virus (EBV) и Cytomegalovirus (CMV). В клетъчни култури, aciclovir притежава най-висока антивирусна



активност спрямо HSV-1, последвана от (активността се понижава) активност спрямо HSV-2, VZV, EBV и CMV.

Инхибиторната активност на aciclovir за HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV е високо селективна. Ензимът тимидин киназа (ТК) при здрави неинфектирани клетки, не използва ефективно aciclovir като субстрат. В резултат на това токсичността на препарата към здрави клетки на бозайници е ниска. Ензимът ТК, активиран от HSV, VZV и EBV, превръща aciclovir в нуклеозидния аналог aciclovir monophosphate, който по-нататък се превръща от клетъчните ензими в дифосфат и накрая в трифосфат. Aciclovir triphosphate взаимодейства с вирусната ДНК полимераза, като чрез включване във веригата води до нейното прекъсване. По този начин инхибира репликацията на вирусната ДНК.

Продължителното или повторното провеждане на курсове на лечение с aciclovir при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на щамове от вируса с намалена чувствителност, при които може да има резистентност към продължаващото лечение с продукта.

При повечето от изолираните при клинични случаи вируси с понижена чувствителност се установява относително намаляване на съдържанието на вирусна ТК. Описват се също така щамове с променена вирусна ТК или ДНК полимераза. При условия *in vitro*, при приложение на aciclovir срещу HSV, също може да се получи развитие на вирусни щамове с понижена чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към aciclovir, определена при условия *in vitro* и клиничния отговор спрямо терапията с продукта.

Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от вирусна трансмисия, особено при наличие на активни лезии.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Aciclovir се абсорбира само частично в червата. След прием на дози от 200 mg на интервал от 4 часа, средните стабилни върхови плазмени концентрации ( $C_{ssmax}$ ) са 3,1  $\mu\text{mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ), като съответните стабилни най-ниски плазмени концентрации ( $C_{ssmin}$ ) са 1,8  $\mu\text{mol}$  (0,4  $\mu\text{g/ml}$ ). Концентрациите  $C_{ssmax}$ , след прием на дози от 400 mg и 800 mg на 4 часа, са съответно 5,3  $\mu\text{mol}$  (1,2  $\mu\text{g/ml}$ ) и 8  $\mu\text{mol}$  (1,8  $\mu\text{g/ml}$ ). Съответните нива на  $C_{ssmin}$  са 2,7  $\mu\text{mol}$  (0,6  $\mu\text{g/ml}$ ) и 4  $\mu\text{mol}$  (0,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

Плазменият полуживот на aciclovir след интравенозно приложение при възрастни е около 2,9 часа. По-голямата част от лекарството се екскретира непроменена с бъбреците. Бъбречният клирънс на продукта е значително по-висок от този на креатинина. Това показва, че тубулната секреция, едновременно с гломерулната филтрация, допринася за елиминирането на лекарството с урината. Единственият клинично значим метаболит на aciclovir е 9-carboxymethoxy-methylguanine. Той представлява около 10-15 % от приетата доза, която се открива с урината. Когато се приложи 1 час след прием на 1 g probenecid, плазменият полуживот и площта под кривата плазмена концентрация/време на aciclovir се повишават съответно с около 18 % и 40 %.

При възрастни, след инфузия в продължение на 1 час на дози от 2,5 mg/kg, 5 mg/kg и 10 mg/kg, средните  $C_{ssmax}$  концентрации са съответно 22,7  $\mu\text{mol}$  (5,1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43,6  $\mu\text{mol}$  (9,8  $\mu\text{g/ml}$ ) и 92  $\mu\text{mol}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}$ ). След период от 7 часа, съответните  $C_{ssmin}$  концентрации са 2,2  $\mu\text{mol}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) и 10,2  $\mu\text{mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Подобни средни концентрации  $C_{ssmax}$  и  $C_{ssmin}$  при деца на възраст над 1 година се установяват при преминаване от доза 250 mg/m<sup>2</sup> към 5 mg/kg, също така от доза 500 mg/m<sup>2</sup> към 10 mg/kg. При новородени и деца на възраст до 3 месеца, при инфузия на aciclovir в дози от 10 mg/kg за над 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на  $C_{ssmax}$  61,2  $\mu\text{mol}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) и  $C_{ssmin}$  10,1  $\mu\text{mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

При тези пациенти плазменият полуживот е 3,8 часа. При пациенти в напреднала възраст общият телесен клирънс намалява с възрастта, което се свързва с понижаването на



креатининовия клирънс. Въпреки това има незначителна промяна в плазменния полуживот.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност средният плазмен полуживот е 19,5 часа. По време на хемодиализа средният плазмен полуживот на aciclovir е около 5,7 часа. Плазмените концентрации на aciclovir по време на диализа спадат приблизително с 60 %.

Концентрациите в ликвора са приблизително 50 % по-ниски от плазмените. Свързването с плазмените протеини е сравнително ниско (9 до 33 %) и лекарствени взаимодействия, включващи изместване от мястото на свързване, не се очакват.

При проведените изследвания не се установяват промени в фармакокинетиката на aciclovir или zidovudine, при едновременно приложение на двата продукта при пациенти с HIV инфекция.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### **Мутагенност:**

Резултатите от голям брой проучвания за мутагенност in vitro и in vivo показват, че aciclovir е малко вероятно да представлява риск за генома при човека.

#### **Канцерогенност:**

В проведените проучвания за продължителен период от време при мишки и плъхове не е установен канцерогенен ефект на aciclovir.

#### **Фертилитет:**

При опити при плъхове и кучета с aciclovir в дози, многократно надвишаващи терапевтичните, се установяват обратими ефекти върху сперматогенезата, асоциирани с обща интоксикация. Изследвани са две поколения мишки. При перорален прием на aciclovir не са установени ефекти върху фертилитета.

Няма информация за ефекта на пероралните форми на ZOVIRAX върху фертилитета при жени. При перорален прием на aciclovir за продължителен период от време от пациенти с нормален брой сперматозоиди не се установяват промени в броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в таблетка от 200 mg	Количество в таблетка от 800 mg
Lactose	213,60 mg/tab	----
Microcrystalline cellulose	53,40 mg/tab	126,60 mg/tab
Sodium starch glycollate	20,00 mg/tab	40,00 mg/tab
Povidone, K30	10,00 mg/tab	25,00 mg/tab
Magnesium stearate	4,00 mg/tab	8,00 mg/tab
Indigo Carmine E 132 (Indigotine)	0,20 mg/tab	0,40 mg/tab

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма известни.

### 6.3. Срок на годност

60 месеца.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на защитено от влага място.





Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5. Данни за опаковката**

Вторичната опаковка е картонена кутия.

Първичната опаковка - блистери PVC/PVDC/Al фолио.

Количество в една опаковка – 25 таблетки от 200 mg;  
35 таблетки от 800 mg.

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greenford,  
Middlesex UB6 0NN, UK

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

№ 2002 0069

**9. Първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

Великобритания - 28.01.1983 г.

България - Протокол № 524 от 28.02.1994 г.

**10. Дата на частични промени в текста**

Издание № 20  
Дата: 27.03.2003 г.

