

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Zovirax tablets 200 mg
Зовиракс таблетки 200 mg

2. Качествен и количествен състав

Таблетки, съдържащи 200 mg ацикловир (*aciclovir*).

3. Лекарствена форма

Таблетки.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични 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 имунен дефицит, главно при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (брой на CD₄⁺ клетки под 200/mm³, 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 имунен 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.

Терапията трябва да бъде прекъсвана периодично на интервали от 6 до 12 месеца с оглед

ОТГОВОРНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2945 / 15.09.08
Одобрено:	21 / 29.07.08



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 имунен 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 имунен 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 имунен 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 пациенти в напреднала възраст трябва да се има предвид възможността бъбречната функция да е намалена. Дозировката трябва да бъде коригирана в зависимост от това (виж по-долу Дозировка при бъбречно увреждане).

Трябва да се поддържа адекватна хидратация при пациенти в напреднала възраст, приемащи високи дози ZOVIRAX перорално.

Дозировка при бъбречно увреждане:

Препоръчва се повишено внимание при приложение на ацикловир при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

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 ацикловир 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 ацикловир или валацикловир.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в напреднала възраст:

Ацикловир се елиминира през бъбреците. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция прилаганата доза трябва да бъде намалена (виж раздел 4.2). При лица в напреднала възраст има вероятност бъбречната функция да е намалена и затова трябва да се обмисли необходимостта от намаляване на дозата при тази група пациенти. Както пациентите в напреднала възраст, така и тези с увредена бъбречна функция, са с повишен риск от развитие на неврологични нежелани реакции и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на такива реакции. При докладваните случаи, при прекратяване на лечението тези реакции обикновено са били обратими (виж раздел 4.8).

Хидратация:

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

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия.

Ацикловир 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 ацикловир. По този механизъм, пробенецид и циметидин водят до повишаване на AUC на ацикловир, и намаляват бъбречния клирънс на продукта. Установени са повишаване на AUC на ацикловир и на неактивния метаболит на имunosупресора микофенолат мофетил, използван при трансплантирани пациенти, при едновременно приложение на двата продукта. Обаче, поради голямата терапевтична ширина на ацикловир, не е необходима промяна в дозата.



4.6. Бременност и кърмене

Фертилитет

Виж Клинични изпитвания

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.

Кърмене:

След перорално приложение на дози от 200 mg ацикловир, пет пъти дневно, ацикловир 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 ацикловир 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 $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$; редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$; много редки $< 1/10\ 000$.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки - анемия, левкопения, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Редки – анафилактична реакция.

Психични нарушения и нарушения на нервната система

Чести – главоболие, замаяност

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

Горепосочените нежелани реакции обикновено са обратими и са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане или с други предразполагащи фактори (виж раздел 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки – диспнея.

Стомашно-чревни нарушения

Чести – гадене, повръщане, диария и коремни болки.



Хепато-билиарни нарушения

Редки - повишаване стойностите на билирубина и на чернодробните ензими

Много редки – хепатит, жълтеница.

Нарушения 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 ацикловир е несигурна.

Редки – ангиоедем.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки – повишаване на серумните стойности на урея и креатинин

Много редки – остра бъбречна недостатъчност, болка в областта на бъбреците

Болката в областта на бъбреците може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести – умора, повишена температура.

4.9. Предозиране

Симптоми и прояви:

Ацикловир 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 ацикловир, 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 ацикловир 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 ацикловир от кръвта и затова трябва да се обсъди като терапевтичен метод при симптоматично предозиране.

5. Фармакологични свойства

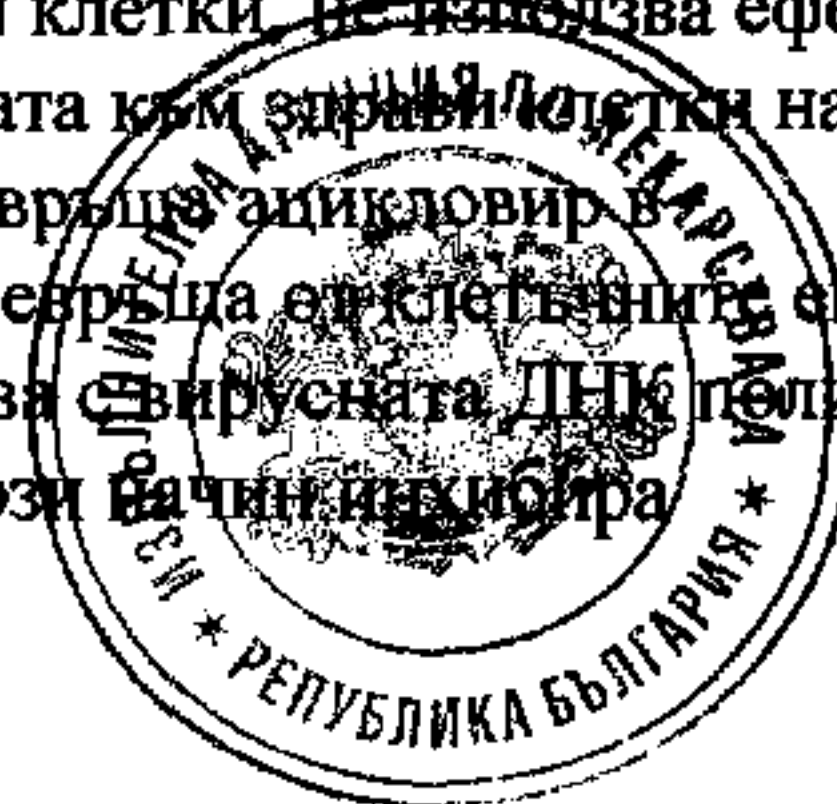
АТС код: J05AB01

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Ацикловир 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, ацикловир притежава най-висока антивирусна активност спрямо HSV-1, последвана от (активността се понижава) активност спрямо HSV-2, VZV, EBV и CMV.

Инхибиторната активност на ацикловир за HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV е високо селективна. Ензимът тимидинкиназа (ТК) при здрави неинфектирани клетки не използва ефективно ацикловир 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 ацикловир в нуклеозидния аналог ацикловир монофосфат, който по-нататък се превръща от клетъчните ензими в дифосфат и накрая в трифосфат. Ацикловир трифосфат 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 ацикловир при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на шамове 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 шамове с променена вирусна ТК или ДНК полимераза. При условия *in vitro*, при приложение на ацикловир срещу HSV, също може да се получи развитие на вирусни шамове с понижена чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към ацикловир, 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

Ацикловир 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 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), като съответните стабилни най-ниски плазмени концентрации (C_{ssmin}) са 1,8 μmol (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 μmol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) и 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$). Съответните нива на C_{ssmin} са 2,7 μmol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) и 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Плазменият полуживот на ацикловир 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 ацикловир е 9-карбоксиметокси-метилгуанин. Той представлява около 10-15 % от приетата доза, която се открива с урината. Когато се приложи 1 час след прием на 1 g пробенецид, плазменият полуживот и площта под кривата плазмена концентрация/време на ацикловир 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 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) и 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). След период от 7 часа, съответните C_{ssmin} концентрации са 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) и 10,2 μmol (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/m² към 5 mg/kg, също така от доза 500 mg/m² към 10 mg/kg. При новородени и деца на възраст до 3 месеца, при инфузия на ацикловир в дози от 10 mg/kg за над 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на C_{ssmax} 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) и C_{ssmin} 10,1 μmol (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 плазмения полуживот.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност средният плазмен полуживот е 19,5 часа. По време на хемодиализа средният плазмен полуживот на ацикловир е около 5,7 часа. Плазмените концентрации на ацикловир 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 ацикловир или зидовудин, при едновременно приложение на двата продукта при пациенти с HIV инфекция.

Клинични изпитвания

Няма информация за ефекта на пероралните форми или инжекционните форми ZOVIRAX върху фертилитета при жени. В едно изпитване при 20 мъже с нормален брой на сперматозоидите при перорален прием на ацикловир в дози до 1 g дневно за период до шест месеца не се установяват промени в броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Резултатите от голям брой проучвания за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че ацикловир 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 ацикловир.

Фертилитет:

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

Тератогенност:

Според данни от международно приетите стандартни тестове, при системно прилагане на ацикловир, 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.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Повидон, К30
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Няма известни.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо 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

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма.



7. Притежател на разрешението за употреба

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
1408 София
България

8. Номер на разрешението за употреба

№ 20020255

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 28 февруари 1994 г.
Дата на последно подновяване: 22 октомври 2007 г.

10. Дата на актуализиране на текста

март 2008 г.

Издание № 25
Дата:31.08.2007 г.

