

Приложение 1

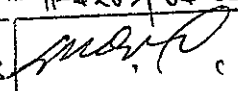
Кратка характеристика на продукта

5.2
14.05.03

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIROLEX[®] таблетки 200 mg
ВИРОЛЕКС[®] таблетки 200 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-1103/07.05.03	
637/25.02.03	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа aciclovir 200 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Лечение на първични и рецидивиращи инфекции, причинени от Herpes simplex virus тип 1 и 2.
- Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет
- Профилактика на инфекции, причинени от Herpes simplex virus при имунокомпрометирани пациенти.
- Лечение varicella и herpes zoster, причинени от Varicella Zoster virus

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

При лечението с ацикловир е много важно пациентът да получи лекарството колкото е възможно по-скоро, веднага щом се появят първите признаци на заболяването (продромална фаза). Virolex се приема през деня през равни 4, 6 или 12-часови интервали. Той не се приема през нощта.

Лечение на инфекции, причинени от *Herpes simplex virus*.

Възрастни:

Вид на инфекцията	Доза	Брой на дозите за 1 ден	Продължителност на лечението
• Херпес на кожата и лигавиците	200 mg	5	5 дни
• Херпес на кожата и лигавиците при тежко имунокомпрометирани пациенти	400 mg	5	10 дни
Генитален херпес:			
Първичен	200 mg	5	5 до 10 дни
Рецидив	200 mg	5	5 дни
Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет	200 mg или 400 mg	4 2	6-12 месеца
Профилактика на инфекции при тежко имунокомпрометирани пациенти	200-400 mg	4	Докато рискът се превъзмогне

Деца: Дозата при деца над 2 години е равна на тази за възрастни. Децата под 2 години получават половината от дозата за възрастни.

Лечение на инфекции, причинени от *Varicella-Zoster virus*

Вид на инфекцията	Доза	Брой на приемите за 1 ден	Продължителност на лечението
Herpes Zoster	800 mg	5	7-10 дни
Varicella:	20 mg/kg*	4	5 дни
Деца под 2 години	200 mg	4	5 дни
Деца от 2 до 6 години	400 mg	4	5 дни
Деца над 6 години	800 mg	4	5 дни

* максимална единична доза 800 mg

При пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 0.16 ml/s (10 ml/min), дозата трябва да се понижи до 200 mg на 12 часа при лечение на инфекции, причинени от *Herpes simplex virus* и до 800 mg на 12 часа при лечение на инфекции, причинени от *Herpes Zoster virus*.

Специално внимание и проследяване на креатининовия клирънс е необходимо при пациенти в напреднала възраст.

За лечение на инфекции, причинени от *Herpes simplex virus* и *Varicella-Zoster virus* при пациенти с тежък имуноен дефицит (напр. след костно-мозъчна трансплантация) или с нарушена резорбция от страна на гастро-интестиналния тракт, се препоръчва парентерално приложение на aciclovir.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лекарственият продукт е противопоказан за употреба при пациенти, свръхчувствителни към aciclovir, valaciclovir или към някоя от помощните вещества.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена бъбречна функция или бъбречна недостатъчност (дозата трябва да се намали в зависимост от креатининовия клирънс), при пациенти в напреднала възраст (биологичния полуживот на ацикловир е удължен, поради намаления креатининов клирънс) и при пациенти, лекувани с високи дози, особено ако са дехидратирани.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пробенацид увеличава плазмената концентрация на ацикловир и удължава биологичния му полуживот.

При едновременно лечение с ацикловир и микофенолат мофетил, плазмените концентрации на двете съставки се повишават.

Трябва да се внимава, когато ацикловир се употребява едновременно с нефротоксични или невротоксични лекарства.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употребата на ацикловир от бременни не се препоръчва, въпреки че предклиничните изпитвания не показват тератогенен и ембриотоксичен ефект. Може да се прилага само при живота-застрашаващи инфекции, когато потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода.

Ацикловир се екскретира в кърмата, поради което не се препоръчва за употреба на кърмачки.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Ацикловир не влияе на способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

- Гастро-интестинален тракт – гадене, повръщане, диария и коремни болки.
- Хематологични – много рядко анемия, левкопения и тромбоцитопения
- Реакции на свръхчувствителност – кожни обриви, включително фоточувствителност, уртикария, сърбеж, рядко анафилактични реакции, задух и ангиоедем
- Бъбреци – много рядко – повишение на серумната урея и креатинин, остра бъбречна недостатъчност
- Черен дроб – повишаване стойностите на билирубина и чернодробните ензими. Тези реакции са редки и обратими. Изключително рядко – хепатит и жълтеница.
- Неврологични – главоболие. Обратими неврологични реакции като замайване, обърканост, халюцинации, сънливост, конвулсии са наблюдавани в някои случаи при прием на по-високи дози или при пациенти с бъбречно увреждане.
- Други - отпадналост

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Ако пациентът е погълнал голям брой таблетки, трябва да се проследи бъбречната функция. Трябва да се поддържа нормална диуреза, за да се предотврати образуване на

кристали от ацикловир в бъбречните тубули и бъбречно увреждане. Трябва да се осигури достатъчно хидратиране на пациента.

Излишните количества ацикловир могат ефективно да се отстранят чрез хемодиализа; перитонеалната диализа е по-малко ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Ацикловир е антивирусно средство с локални и системни ефекти и вирустатична активност. Той е ефективен срещу Herpes simplex virus тип 1 и 2 (HSV-1 и HSV2) и Varicella-Zoster virus (VZV).

Ацикловир се фосфорилира до ацикловир монофосфат в клетката, инфектирана с херпесен вирус. Реакцията е катализирана от ензима тимидин киназа, която се кодира много по-добре от вируса, отколкото е кодирана в неинфектираните клетки. След това клетъчните кинази фосфорилират ацикловир монофосфат до ди- и трифосфат. Ацикловир трифосфат е активната форма и действа като инхибитор и субстрат на вирусната ДНК-полимераза.

Той инхибира синтезата на вирусната ДНК без да засяга нормалните клетъчни процеси.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Резорбция

След перорално лечение ацикловир се резорбира бавно и непълно през стомашно-чревния тракт. Максимална плазмена концентрация се достига след 1.5 до 2 часа. Бионаличността на ацикловир е само 13 до 21% и намалява с увеличение на дозата. Биологичният полуживот при възрастни с нормална бъбречна функция е 3.3 часа след перорално приложение.

Разпределение

Ацикловир преминава лесно във всички тъкани, органи и телесни течности: мозък, бъбреци, бял дроб, черен дроб, далак, матка, влагалищна лигавица, влагалищен секрет, цереброспинална течност и течността в мехурите на херпеса. Само 15.4% от ацикловир е свързан с плазмените протеини.

Метаболизъм

Ацикловир не претърпява пре-системен метаболизъм.

Елиминиране

При здрави индивиди ацикловир се екскретира главно в непроменен вид в урината чрез бъбреците (около 80%); основните процеси на елиминиране са тубулна секреция и гломерулна филтрация. 8.5 до 14% от ацикловир се екскретира под форма на карбоксиметоксиметил гуанин, който се образува при предварително метаболитно преобразуване на ацикловир; при бъбречна недостатъчност, почти цялото количество е в тази форма.

Ацикловир присъства и във фекалиите в по-малко от 2% и в издишания CO₂ в незначителни количества. Фармакокинетиката на ацикловир при деца над 1 година е подобна на тази при възрастни.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

LD₅₀ при плъхове: перорална > 20 000 mg/kg тегло; i.v. > 600mg/kg тегло; i.p = 1210 до 1305 mg/kg. LD₅₀ при мишки са малко по-ниски: перорална > 10 000 mg/kg тегло; i.v. > 405mg/kg тегло; i.p = 999 до 1454 mg/kg

В изпитвания за подостра токсичност на мишки е приложен перорално ацикловир в дози 50, 150 и 450 mg/kg дневно, при което не са наблюдавани признаци на токсичност. Обструктивна нефропатия се е получила при плъхове, на които са прилагани 20, 40 и 80

mg ацикловир/ kg/ дневно чрез бърза интравенозна инжекция в продължение на 3 седмици. Дозите от 5 и 10 mg/kg/ дневно нямат такъв ефект. Бъбречното увреждане при плъховете, предизвикано от образуване на кристали ацикловир в тубулите е обратимо и отзвучава след 2 седмици; ацикловир е прилаган чрез бърза интравенозна инжекция. Кучета от породата Бигъл са инжектирани интравенозно с голяма скорост с дози от 10, 20, 50 и 100 mg ацикловир /kg

2 пъти дневно в продължение на 1 месец. Кучетата, при които е прилагана доза от 100 mg/kg 2 пъти дневно са умрели на 8-ия ден от третирането, а тези с доза 50 mg/kg 2 пъти дневно на 21-ия до 31-ия ден след третирането.

Клиничните признаци на токсичност са многобройни и в повечето случаи са в резултат от морфологични и функционални промени: хипоплазия на лигавицата на кранопровода, стомака и червата, на лимфоидната тъкан и костния мозък. В дози 20 и 25 mg/kg 2 пъти дневно бъбреците са увредени най-много. Основните признаци на бъбречно увреждане са кумулиране на вода в бъбреците и хипостенурия. Дозата от 10 mg/kg 2 пъти дневно не оказва ефект върху кучета Бигъл, третирани интравенозно.

В изследванията за фертилитет при две поколения, ацикловир е прилаган на F0 поколение мишки в дози 50, 150 и 450 mg/kg на ден, като не са получени нежелани ефекти; част от мишките са изследвани за тератогенни ефекти, а други за постнатално развитие, включително възможни абнормни поведенчески смущения. Ацикловир не е ембриотоксичен и не предизвиква малформации на плода, когато се прилага подкожно на бременни мишки и плъхове в дози 12, 25 и 50 mg/kg на ден в периода на органогенеза. Ацикловир, приложен подкожно при новородени плъхове в дози 5, 20 и 80 mg/kg на ден, в продължение на 19 последователни дни предизвиква значително намаление на телесното тегло, само в най-високата доза. При тези дози са наблюдавани леки бъбречни лезии, без да се наблюдава нежелан ефект върху други системи. Според различните предклинични токсикологични изследвания, ацикловир не предизвиква аномалии в развитието на бозайници.

Плъхове и мишки, на които са приложени 50, 150 и 450 mg/kg телесно тегло ацикловир при хранене със сонда не показват доказателства за карциногенност. Изследванията за клетъчна трансформация *in-vitro* дават противоречиви резултати - очевидни промени само в една система при много високи дози.

При някои остри изследвания върху животни, ацикловир е показал мутагенен ефект в много високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Lactose, microcrystalline cellulose, sodium starch glucolate, povidone, magnesium stearate.

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

5 години

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.4. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Блистери от алуминиево / ПВХ фолио по 20 таблетки.

6.5. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Няма специални указания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

KRKA д.д., Novo mesto, Slovenia, с активна съставка произведена от Glaxo SmithKline.

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИОННИЯ ДОКУМЕНТ

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.

Септември 1998 год.