

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



За
14.01.03г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ	
Приложение към разрешение за употреба № 11-1201/07-05-03г	
634/25-02-03	Меро

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
VIROLEX® / ВИРОЛЕКС® прах за инфузионен разтвор 250 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа лекарствено вещество aciclovir 250 mg под форма на натриева сол.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex virus (включително при новородени).
- Профилактика на инфекции, причинени от Herpes simplex virus при имунокомпрометирани пациенти.
- Лечение на инфекции, причинени от Varicella Zoster virus

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

При лечението с ацикловир е много важно, то да започне колкото е възможно поскоро, веднага щом се появят първите признаци (продромална фаза).

Инфузия: интравенозното прилагане трябва да става бавно, в продължение на най-малко 1 час.

Инфекции	Доза за възрастни и деца над 12 години	Доза за деца от 3 месеца до 12 години	Продължителност на лечението
С Herpes simplex virus	5 mg/kg на 8 часа	250 mg/m ² на 8 часа	5 дни
Енцефалит (HSV)	10 mg/kg на 8 часа	500 mg/m ² на 8 часа	10 дни
С Varicella-Zoster virus при имунокомпетентни пациенти	5 mg/kg на 8 часа	250 mg/m ² на 8 часа	7 дни
С Varicella-Zoster virus при имунокомпрометирани пациенти	10 mg/kg на 8 часа	500 mg/m ² на 8 часа	7-10 дни
Профилактика на инфекция, причинена от Herpes simplex virus	250 mg/m ² на 8 часа Продължителността на приложение се определя от продължителността на рисковия период		

Дозировка при новородени: 10 mg/kg на 8 часа

Схема на дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция:

Креатининов клирънс	Дозировка
25-50 ml/min (0.41 до 0.83 ml/s)	Обичайната доза на всеки 12 часа
10-25 ml/min (0.16 до 0.41 ml/s)	Обичайната доза на всеки 24 часа
0-10 ml/min (0 до 0.16 ml/s)	Половината от обичайната доза на всеки 24 часа веднага след диализа

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказан е за употреба при пациенти, свръхчувствителни към aciclovir и valaciclovir.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Необходимо е да се обърне внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност или увредена функция на бъбреците (дозата трябва да се намали в зависимост от креатининовия клирънс), при пациенти в напреднала възраст (биологичния полуживот на ацикловир е удължен, поради понижения креатининов клирънс) и при пациенти, получаващи високи дози, особено ако са дехидратирани.

Разтворът не трябва да попада в очите или устата.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пробененид 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 живото-застрашаващи инфекции, когато потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода.

Ацикловир се екскретира в кърмата, поради което не се препоръчва за употреба при 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 рядки – повишение на серумната урея и креатинин, остра бъбречна недостатъчност. При прекалено бързо интравенозно приложение на ацикловир и обезводняване на организма, може да се получи преходно повишение на серумните концентрации на урея и креатинин (затова инфузията трябва да бъде бавна и да се осигури добро хидратиране на организма).

В случай на влошаване на бъбречната функция по време на лечението с ацикловир, трябва да се осигури достатъчно хидратиране на пациента или да се понижи дозата, а

понякога дори и да се прекрати лечението. Остра бъбречна недостатъчност се получава много рядко.

- 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 замаяване, обърканост, халюцинации, сънливост, конвулсии са наблюдавани в някои случаи при прием на по-високи дози или при пациенти с бъбречно увреждане.
- Други – отпадналост, може да се получи и местна възпалителна реакция.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозирание (прилагане на болусна инжекция или на много високи дози при пациенти с неовладян баланс на течности и електролити), трябва да се проследява бъбречната функция. Трябва да се поддържа нормална диуреза, за да се предотврати образуването на кристали ацикловир в бъбречните тубули и в последствие увреждане на бъбреците. Да се обезпечи достатъчно кидратиране на пациента. Излишните количества ацикловир могат ефективно да се отстранят от организма 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, инфицирана с херпесен вирус. Реакцията е катализирана от ензима тимидин киназа, която се кодира много по-добре от вируса, отколкото е кодирана в неинфицираните 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

Биологичният полуживот след интравенозно приложение при възрастни с нормална бъбречна функция е 2.9 часа.

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 нефронатия 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 хранопровода, стомаха 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 хопостенурия. 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

Не съдържа помощни съставки

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Водата за инжекции, в която се разтваря Virolex прах, не трябва да съдържа консерванти (бензилов алкохол или парабени), поради възможност от преципитиране.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

5 години

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C.

Приготвеният инфузионен разтвор е стабилен в продължение на 12 часа при температура от 15 до 25°C.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Флакони (стъклени, с гумена запушалка и алуминиева капачка); по 5 флакона от 250 mg в опаковка.

6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Съдържанието на всеки флакон се разтваря в 10 ml вода за инжекции или физиологичен разтвор. Така полученият разтвор може да се прилага чрез инфузионна помпа. За интравенозна инфузия е необходимо допълнително разреждане с поне 50 ml инфузионен разтвор. Съдържанието на 2 флакона се смесва с 100 ml инфузионен разтвор. Ако е необходима доза, по-висока от 500 mg, се добавя съответното количество инфузионен разтвор.

Инфузионният разтвор за деца, за които дозата може да е 100 mg или по-малко, се приготвя в два етапа: първо съдържанието на един флакон се разтваря в 10 ml вода за инжекции или физиологичен разтвор и след това подходяща доза от него се прибавя към инфузионния разтвор в съотношение 1:5 (например 4 ml в 20 ml).

Прахът за инфузионен разтвор трябва да се разтвори и разрежи в асептични условия, непосредствено преди употреба. Тъй като флаконите не съдържат консерванти, неизползаното количество трябва да се изхвърли. Приготвеният разтвор е стабилен за 12 часа при температура от 15°C до 25°C.

Преди употреба трябва да се разклати добре. Да не се съхранява в хладилник. Ако помътнее или кристализира, трябва да се изхвърли.

Като инфузионен разтвор може да се използва физиологичен разтвор или Рингеров лактатен разтвор.

Водата за инжекция не трябва да съдържа консерванти (бензилов алкохол или парабени).

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

KRKA д.д., Novo mesto, Slovenia, с активни съставки произведени 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.