

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КСОРОВИР 800 МГ ТАБЛЕТКИ

1. Име на лекарствения продукт

XOROVIR® 800 mg tablets
КСОРОВИР 800 мг таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 115280/20.05.02г.	
619/09.04.02	<i>Меню</i>

2. Качествен и количествен състав

Една таблетка съдържа 800 mg aciclovir

3. Фармацевтична форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Терапия

Herpes zoster и Varicella

За профилактика на пациенти с високостепенна имуносупресия

а) пациенти с напреднала HIV инфекция (CD 4 клетки $< 200 \text{ mm}^3$, включително пациенти със СПИН или тежки ARC симптоми);

б) за профилактика на пациенти, заразени с цитомегаловирус и понижаване нивото на смъртността при пациенти след костно-мозъчна трансплантация;

Проучванията показаха, че предписването на ацикловир орално като допълнение към анти-ретровирусната терапия, понижава нивото на смъртност при пациенти с напреднала HIV инфекция.



След 6 месеца продължителност на лечение с ацикловир таблетки, нивото на смъртност и случаите на виремия при пациенти с костно-мозъчна трансплантация също намаляха.

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

Herpes zoster и Varicella: 800 мг (= 1 таблетка) пет пъти дневно, на всеки 4 часа (с изключение на 8 часов нощен интервал).

Продължителност на лечението: 7 дни

При пациенти с високостепенна имunosупресия, напр. след костно-мозъчна трансплантация, или при пациенти с недостатъчна чревна резорбция, трябва да се обмисли прилагането на интравенозни препарати.

Варицела при деца

Над 6 години: 800 мг (= 1 таблетка) ацикловир четири пъти дневно.

По-прецизно изчисление на дозата: 20 мг/кг телесно тегло (не повече от 800 мг) 4 пъти дневно.

Продължителност на лечението: 5 дни.

Herpes zoster при имунокомпетентни деца

Няма специфични данни.

При пациенти с високостепенна имunosупресия, напр. след костно-мозъчна трансплантация, или при пациенти с недостатъчна чревна резорбция, трябва да се обмисли прилагането на интравенозни препарати.



Пациенти с високостепенна имуносупресия, напреднала HIV инфекция ($CD4 < 200 \text{ mm}^3$) или след костно-мозъчна трансплантация

Възрастни и деца над 2 години: 800 мг четири пъти дневно.

След костно-мозъчна трансплантация е препоръчителна едномесечна интравенозна терапия с ацикловир, преди орално лечение с ацикловир.

Пациенти в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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

Креатининов клирънс под 10 мл / мин.: 200 мг два пъти дневно, на всеки 12 часа.

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 взема възможно най-рано след появата на симптомите ^{3,4,5} и 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.

При терапия с по-голяма продължителност е наложителен контрол на кръвната картина, черния дроб и бъбречната функция.

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 належаща 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 преустановяване приема на лекарството.

При някои пациенти са наблюдавани гастроинтестинални смущения като гадене, повръщане, диария и коремна болка. Проучванията с контрола плацебо и двойно слъпа 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 уреа и креатинина или леко отклонение в хематологичните параметри са много редки.

Главоболие, умора и безсъние рядко са наблюдавани.

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 (HCV) 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). Плазменият полуживот след интравенозно приложение при възрастни беше 2,9 часа, при пациенти с хронично нарушена бъбречна функция - 19,5 часа.

Средният 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 церебро-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 терапията 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 се наблюдавани никакви 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 частични 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 3 пъти по 100 мг/кг ацикловир бяха наблюдавани малформации у фетуса (анофталмия и аномалии на гръбначния стълб)

При тази доза се появи нефротоксичност.

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 некарциногенен.



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Целулоза, натриева сол на карбоксиметилирано нишесте, съ-поливидон, магнезиев стеарат, безводен силициев диоксид.

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 35 таблетки (7 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: 22 септември 1997 г

9. Предписание и фармацевтични изисквания:

Препарата се отпуска само по лекарско предписание

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

Австрия
Естония
Грузия
Гърция
Русия
Чехия
Беларус
Кипър

ИНФОРМАЦИЯ ЗА УПОТРЕБА

