

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КСОРОВИР 250 МГ СУХА СУБСТАНЦИЯ

1. Име на лекарствения продукт

XOROVIR 250 mg powder for solution for infusion
КСОРОВИР 250 мг прах за инфузионен разтвор

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 115220/13. 05.02г	
619/09.04.02	<i>Менед</i>

2. Качествен и количествен състав

1 флакон съдържа ацикловир-натрий, съответстващ на 250 mg aciclovir.

3. Фармацевтична форма

Прах за инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Терапия:

- Herpes simplex и Varicella zoster инфекции при пациенти с намалена имунна защита: ацикловир е предназначен главно за пациенти, които са подложени на имunosупресираща терапия, поради органична или костно мозъчна трансплантация, или които получават цитостатична терапия, в следствие на злокачествени заболявания.
- Инфекции при новородени, причинени от Herpes simplex virus.
- Енцефалити, причинени от Herpes simplex virus.
- Тежки Varicella zoster инфекции, такива като херпесен гениталис (след изключване на други полови болести) в имунокомпетентни и главно пациенти в напреднала възраст.



Профилактика

- Профилактична употреба на ацикловир за предпазване от инфекции, причинени от Herpes simplex и Cytomegalovirus (CMV), особено при пациенти от рискови групи (напр. интензивно имunosупресирани пациенти след костно мозъчни трансплантации).

Известно е, че разпространението на инфекциите, причинени от CMV може да се редуцира и тяхната поява може да се забави с високи интравенозни дози. По време на следващото 6 месечно лечение с високи орални дози, нивото на смъртност и случаите на виремия също се редуцират (виж Специални предупреждения).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Терапия:

Инфекции, причинени от Herpes simplex: 5 мг/кг телесно тегло на всеки 8 часа.

Енцефалити, причинени от Herpes simplex: 10 мг/кг телесно тегло на всеки 8 часа (при пациенти с нормална бъбречна функция).

Инфекции, причинени от Varicella zoster: дозата се определя в зависимост от имунния статус и клиничната картина на пациента:

- 5 мг/кг телесно тегло на всеки 8 часа (при нормални имунни реакции);
- 10 мг/кг телесно тегло на всеки 8 часа (при имunosупресирани пациенти с нормална бъбречна функция);

Профилактика:

500 мг/м² телесна повърхност, 3 пъти дневно на всеки 8 часа за профилактика на инфекции, причинени от CMV в костно мозъчни трансплантанти. Лечението трябва да започне 5 дни преди и да завърши 30 дни след трансплантацията.

Пациенти с ограничена бъбречна функция: Интервалите между прилагането на индивидуалните дози (5 мг/кг или 10 мг/кг) трябва да са по-продължителни.

Креатининов клирънс

25-50 мл/мин.

Интервал на прилагане на индивидуални дози

1 индивидуална доза на



10-25 мл/мин.

всеки 12 часа

1 индивидуална доза на
всеки 24 часа

0-10 мл/мин.

1/2 от индивидуалната доза на
всеки 24 часа и след всяка
диализа

Деца:

Терапия:

Новородени (0-3 месеца): на база телесно тегло.

Неонатални инфекции, причинени от Herpes simplex: 10 мг/кг телесно тегло на всеки 8 часа.

От 3 месеца до 12 години: на база телесна повърхност.

- Инфекции, причинени от Herpes simplex (с изключение на херпесен енцефалит) или Varicella zoster: 250 мг/м² телесна повърхност 3 пъти дневно, на всеки 8 часа.
- Имуносупресирани деца с инфекции, причинени от Varicella zoster или деца с херпесен енцефалит: 500 мг/м² телесна повърхност на всеки 8 часа, при условие, че бъбречната функция не е нарушена.
- При деца с нарушена бъбречна функция, дозата трябва да се редуцира в зависимост от степента на увреждането.

Профилактика:

За профилактика на костно мозъчни трансплантанти, деца над 2 години получават същата доза, като тази за възрастни = 500 мг/м² телесна повърхност.

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст общия клирънс на ацикловира съответства на креатининовия клирънс. По тази причина, редуцирането на необходимата доза, трябва внимателно да се следи при пациенти в напреднала възраст с намален креатининов клирънс.

Продължителността на лечението с инфузионен разтвор на ацикловир обикновено е 5 дни, но в индивидуални случаи е необходима по-голяма продължителност на лечението, което е в зависимост от клиничното състояние на пациента.

При новородени продължителността на лечение на инфекции, причинени от Herpes simplex и херпесни енцефалити обикновено е 10 дни.



Продължителността на профилактичната употреба на ацикловир зависи от продължителността на рисковия период.

Ацикловир може да се предписва само за интравенозна инфузия.

Инфузията на индивидуалната доза трябва да се прилага бавно, най-малко в рамките на 1 час. Ацикловир не трябва да се назначава струйно-венозно (опасност от бъбречни увреждания, виж Специални предупреждения).

Приготвяне на разтвор за инфузия:

1. Разтваряне: съдържанието на флакона трябва да се разтвори във вода за инжекции или стерилен физиологичен разтвор (250 мг в 10 мл или 500 мг в 20 мл). Разтворът съдържа 25 мг ацикловир/мл.
2. Допълнително разреждане: за интравенозна инфузия, разтворът трябва да се разреди допълнително поне 5 пъти до количество, подходящо за инфузионен разтвор - напр.:
 - 0,9% разтвор на NaCl
 - 0,18% NaCl + 4% глюкоза
 - 0,45% NaCl + 2,5% глюкоза
 - разтвор на Хартман (натриев лактат)

Концентрацията на приготвения по този начин разтвор, не трябва да превишава 5 мг/мл.

Инфузионният разтвор, приготвен в съответствие с дадените по-горе инструкции е химически стабилен на стайна температура (25°C) до 12 часа. Но, тъй като сухата субстанция не съдържа консервант, крайният инфузионен разтвор трябва да се приготви непосредствено преди употреба и неизползваното количество да се изхвърли.

Приготвеният разтвор не може да се съхранява в хладилник, тъй като става опалесцентен.

Разтвори, които са мътни или изкристализирали не трябва да се използват.

Не се препоръчва разтваряне в други разтворители освен в по-горе цитираните.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към ацикловир и/или ганцикловир и валацикловир, също и към някоя съставка на лекарството. Ацикловир разтвор може да бъде приложен само под лекарско наблюдение и при пациенти с ограничена



бъбречна функция, дозата трябва да се редуцира. Приложението на ацикловир разтвор не може да бъде орално, подкожно, интрамускулно или локално.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

За да се избегнат нарушения в бъбречната функция, препоръчителната доза и начина на приложение трябва да се обмислят внимателно. Едновременно прилагане на нефротоксични субстанции трябва да се избягва. По време на лечението пациента трябва да бъде достатъчно хидратиран. Изследвания на серумната уреа и серумния креатинин са препоръчителни преди и по време на терапията, тъй като ацикловир трябва да се използва само, ако е възможен подходящ лабораторен контрол. При пациенти с ограничена бъбречна функция, ацикловир трябва да се предписва внимателно и в редуцирани дози. При появата на бъбречни нарушения (в изключителни случаи на остра бъбречна недостатъчност), дозата трябва да се редуцира или да се спре подготовката и да се дадат достатъчно количество течности. Поради високата алкална реакция на ацикловир разтвор (pH 11) трябва да се осигури стриктен контрол при интравенозното приложение. Артериалните или интравенозните инжекции може да доведат до инфекции или кожни некрози. Разтворът не трябва да се прилага орално. Ацикловир беше изследван в многобройни *in vitro* системи и върху животни за мутагенност, канцерогенност и понижен фертилитет. Употребата на терапевтични дози или концентрации не показаха прояви на мутагенност, канцерогенност и понижен фертилен потенциал. Само високи, частично цитотоксични дози приложени едновременно в рамките на няколко часа, причиниха хромозомни алтерации и нарушения във фертилитета. Макар, че резултатите от високите дози са показателни за експерименталните животни и *in vitro* изследванията, извода е, че те не са уместни за човека. За да се постигне възможно най-добър резултат при лечението, терапията трябва да започне възможно най-рано след установяване на инфекцията. При продължителна профилактика и дългосрочно медикаментозно лечение са препоръчителни редовни изследвания на чернодробната функция и кръвната картина.

Ефективната контрацепция се препоръчва при жени, подложени на продължителна терапия с ацикловир.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Пробенцид удължава елиминацията на ацикловира. Други субстанции, които се елиминират през бъбреците могат да понижат фармакокинетиката на ацикловира.

4.6. Бременност и кърмене

До този момент има недостатъчно емпирични данни относно ефекта 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 за бебето. При належаща за майката употреба, кърменето временно се прекратява.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма информация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи след интравенозно приложение на ацикловир е наблюдавано внезапно, обратимо нарастване на серумната уреа, чиято поява се обяснява с максимума на плазмените концентрации и степента на хидратация на пациента. За да се избегнат тези увеличения, ацикловир не трябва да се прилага струйно-венозно, а инфузионно на бавна капка, продължително време. Непрекъснато трябва да се поддържа адекватна хидратация на пациента. Нарушенията в бъбречната функция по време на терапията обикновено могат да бъдат коригирани чрез адекватна хидратация и редуция на дозата, или чрез преустановяване употребата на ацикловир. В крайно редки, изключителни случаи може да се появи остра бъбречна недостатъчност. Локални възпаления и инфекции с подкожни некрози са възможни, ако ацикловир разтвор е прилаган паравенозно (виж Специални предупреждения).



инфекции с подкожни некрози са възможни, ако ацикловир разтвор е прилаган паравенозно (виж Специални предупреждения).

В редки случаи са наблюдавани обратими неврологични симптоми като сънливост, летаргия, объркване, халюцинации, възбуда и тремор. В много редки случаи се съобщава за припадъци и кома. Изолирани явления също са гадене и повръщане след интравенозно приложение на ацикловир.

Много рядко се наблюдава главоболие, хематурия, диафореза и хипотензия.

Увеличение на чернодробните ензими, кожни обриви, треска или понижаване в хематологичните параметри (тромбоцити, левкоцити) се наблюдава в отделни пациенти.

4.9. Предозиране

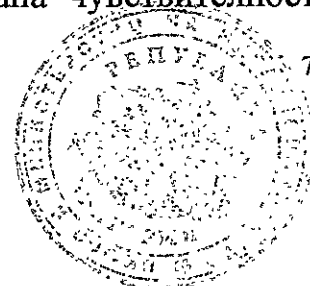
Единични дози до 80 мг/кг телесно тегло бяха предписани по невнимание без поява на странични ефекти.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Ацикловир е синтетичен пурин-нуклеозиден аналог. Той инхибира човешките херпес вируси, включително Herpes Simplex Virus (HSV) 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 имunosупресия, 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 тимидинкиназа 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

Плазмения полуживот на ацикловир след интравенозно приложение при възрастни е приблизително 2,9 часа. При пациенти с анурия - 19,5 часа. Ацикловир главно (60 - 90%) се елиминира като непроменена субстанция чрез гломерулната и тубуларната секреция през бъбреците. Единствения метаболит, 9-карбоксиметоксиметил гуанин беше открит в малки количества (10 - 15%) в урината. Ако ацикловир е даден 1 час след приложението на 1 грам пробенецид, плазмения полуживот се удължава до 18% и AUC до 40%.

Максимум на плазмените концентрации ($C^{ss} \max$) беше измерен при възрастни след едночасова инфузия с ацикловир: 2,5 мг/кг телесно тегло - 22,7 μM (5,1 мкг/мл); 5 мг/кг телесно тегло - 43,6 μM (9,8 мкг/мл); 10 мг/кг телесно тегло - 92 μM (22,7 мкг/мл).

7 часа по-късно стойностите бяха 2,2 μM (0,5 мкг/мл), 3,1 μM (0,7 мкг/мл) и 10,2 μM (2,3 мкг/мл).

При деца над 1 година показаните плазмени нива бяха подобни на тези при възрастни след предписване на 250 мг/м² телесна повърхност вместо 5 мг/кг телесно тегло или 500 мг/м² вместо 10 мг/кг телесно тегло.

При новородени до 3 месеца, които получаваха инфузия от 10 мг/кг телесно тегло повече 1 час на всеки 8 часа, максималните стойности на плазмените концентрации бяха 61,2 μM (13,8 мкг/мл) или основна стойност 10,1 М (2,3 мкг/мл). Плазменият полуживот при тези пациенти беше 3,8 часа.

При пациенти в напреднала възраст, с хронично нарушена бъбречна функция плазмения полуживот беше 19,5 часа.

Средния полуживот по време на диализа беше 5,7 часа.

Плазменото ниво на ацикловира беше редуцирано до 60% по време на диализата.

Концентрацията на ацикловира в cerebro-спиналната течност беше приблизително 50% от плазмената концентрация. Свързването на плазмените протеини е сравнително слабо (8-33%).



5.3. Предклинични данни за безопасност

Ацикловир е предписван над 1 месец в дневни дози до 200 мг/кг телесно тегло, разпределени в 2 инфузии дневно.

С изключение на увеличената продукция на урина, са наблюдавани отделни случаи на задушаване, тахикардия, хиалинни включвания в цитоплазмата на чернодробните клетки, промени в интестиналната лигавица и в бъбречната паренхимна тъкан, както и тубуларни увреждания.

При пациенти, получили висока доза ацикловир допълнително се отбелязаха и фекалии обвити с кръв и слуз, патологични промени в чернодробните ензими, левкопения, костно мозъчна и лимфно тъканна хипоплазия, тремор и цианоза.

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 при частично цитотоксични концентрации: миши лимфомни клетки в тимидинкиназен локус, *in vitro* с човешки лимфоцитни култури, на костно-мозъчни клетки.

Не съществува мутагенен риск.

Докато от една страна, по време на рутинни тестове не бяха открити никакви индикации на ембрио-токсични или тератогенни реакции при употреба на ацикловир, в допълнителни изследвания след подкожно приложение на 100 мг/кг телесно тегло ацикловир 3 пъти дневно, бяха наблюдавани деформации у фетуса (анофталмия и аномалии на гръбначния стълб).

При тази доза се появиха токсични реакции у майката (нефрокситоксичност).

Тъй като все още има недостатъчно доказателства по отношение безопасността при интравенозно приложение на ацикловир в първите 3 месеца на бременността, не се препоръчва употребата в този период.

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 неканцерогенен.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид



6.2. Несъвместимости

Неса известни

6.3. Срок на годност

48 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на температура под 25°C, на защитено от светлина място.

6.5. Данни за опаковката

5 флакона, всеки с 250 мг ацикловир

6.6. Указания за употреба

7. Име и адрес на производителя и притежател на разрешението за употреба

F. Joh. Kwizda Ges. m.b.H.,
Dr. Karl Lueger – Ring 6,
1010 Vienna
Austria

8. Дата на първа регистрация: 22. 09. 1997 г.

9. Дата на последна регистрация на текста: септември 1997



10. Предписание и фармацевтични изисквания:

Препарата се отпуска само по лекарско предписание

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

Австрия
Естония
Грузия
Гърция
Русия
Чехия
Беларус
Кипър

