

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220018
Разрешение №	67355 17-12-2024
ИД/МА/МР -	
Издание №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЕРПЕКС 400 mg таблетки

HERPEX 400 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg ацикловир (aciclovir).

Помощни вещества с известно действие: лактоза и други.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ъгли и с диаметър 13 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- лечение на херпес зостер;
- за предпазване от тежки случаи на херпес симплекс вирусни инфекции при имунокомпрометирани възрастни пациенти, изложени на увеличен риск от инфекции, напр. след трансплантация на органи;
- ацикловир не е показан за лечение на херпес симплекс вирусни инфекции при новородени и деца под 3-месечна възраст, както и при имунокомпрометирани деца с тежки херпес симплекс вирусни инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

Херпес зостер

800 mg ацикловир 5 пъти дневно на всеки 4 часа за 5-7 дни.

За профилактика на инфекции, причинени от херпес симплекс вирус

За профилактика на тежко протичащи инфекции, причинени от херпес симплекс вирус, при пациенти с потисната имунна система, изложени на увеличен риск от инфекции, напр. след трансплантация на органи: 400 mg ацикловир 4 пъти дневно на 6 часа.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е по-вероятно да настъпи отклонение в бъбречната функция и дозата съответно да бъде адаптирана (вижте по-долу „Дозировка при бъбречно увреждане“). Трябва да се осигури достатъчен прием на течности при пациенти в старческа възраст, когато приемат високи дози ацикловир.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане предписването на ХЕРПЕКС трябва да става с повишено внимание и да се осигури необходим прием на течности. При пациенти с отклонение в бъбречната функция се препоръчват следните дозови режими:



Дозировка при бъбречно увреждане:

Показание	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Серумен креатинин (μmol/l или mg/dl)		Доза ацикловир
		<u>Жени</u>	<u>Мъже</u>	
Инфекция херпес симплекс	<10	>550 или >6,22	>750 или >8,45	200 mg 2 пъти дневно на всеки 12 часа
Инфекция херпес зостер	25-10	280-550 или 3,17-6,22	370-750 или 4,18-8,45	800 mg 3 пъти дневно на всеки 8 часа
Инфекция херпес зостер	<10	>550 или >6,22	>750 или >8,45	800 mg 2 пъти дневно на всеки 12 часа

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност, ако е възможно след хранене. За да се получи адекватен клиничен отговор, ХЕРПЕКС трябва да започне да се приема веднага след поява на първите кожни признаци. Особено при рецидивиращи херпес симплекс вирусни инфекции, пациентите трябва да започнат прием на ацикловир при поява на първи признаци на рецидив (например сърбеж, напрегнатост, поява на мехури по кожата).

Ако пациентът е забравил да вземе една доза, лечението трябва да продължи както е предписано. Ако са пропуснати повече дози, трябва да се направи консултация с лекар.

Продължителност на лечението

Инфекции, причинени от варицела зостер вирус

Продължителността на лечението обикновено е 7-10 дни.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар в зависимост от клиничното състояние на пациента и терапевтичния отговор.

Предпазване от инфекции с херпес симплекс вирус при пациенти с потисната имунна защита

Профилактика при инфекции от херпес симплекс вирус при имунокомпрометирани пациенти

Продължителността на лечението зависи от степента на потиснатост на имунната защита и от увеличения риск от инфекция и се определя индивидуално от лекар.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се осигури достатъчен прием на течности при пациенти, които приемат високи дози ХЕРПЕКС или на които ацикловир е прилаган интравенозно.

Рискът от бъбречно увреждане е по-голям, ако ХЕРПЕКС се приема едновременно с други нефротоксични лекарства.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактаза или дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Употреба при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст

Ацикловир се елиминира чрез бъбречен клирънс, затова дозата трябва да бъде намалена при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.2). При пациенти в старческа възраст е вероятно да развият отклонение в бъбречната функция и затова при тях трябва да се вземе под внимание необходимостта от намаляване на дозата. И при двете групи пациенти - тези в старческа възраст и такива с бъбречно увреждане има по-голям риск от поява на неврологични нежелани реакции и затова трябва да бъдат внимателно проследявани. При докладваните случаи тези реакции са били преходни и изчезват след прекратяване на лечението (вижте точка 4.8).

Тъй като липсват данни за превантивна употреба на ХЕРПЕКС при пациенти с бъбречна недостатъчност или анурия, таблетките ацикловир не трябва да се използват при тези пациенти.

Продължителни или повтарящи се терапевтични курсове

Продължителни или повтарящи се терапевтични курсове с ХЕРПЕКС при имунокомпрометирани пациенти може да доведат до развитие на резистентни вирусни типове, при които да няма отговор при продължително лечение с ацикловир.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир се елиминира основно в непроменен вид с урината, посредством активна бъбречна тубуларна екскреция. Всички перорално приложени лекарства, използващи същия механизъм за елиминиране могат да повишат плазмените концентрации на ацикловир.

Пробеницид и циметидин повишават плазмената концентрация на ацикловир и понижават бъбречната му екскреция посредством този механизъм.

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил (имуносупресант) е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Не е необходимо адаптиране на дозировката, поради широкия терапевтичен индекс на ацикловир.

Експериментално проучване при пет мъже показва, че при едновременно приемане на ацикловир и теофилин, плазмените концентрации (площта под кривата - AUC) на теофилин се повишават с приблизително 50%. Препоръчва се да се проверят плазмените му концентрации по време на едновременния прием с ацикловир.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Внимателно трябва да се прецени съотношението между очакваната полза и потенциалния риск при бременни жени, при които лечението с ацикловир е необходимо.

Постмаркетингови проучвания при бременни жени, при които е прилаган ацикловир (всички лекарствени форми) не показват по-голяма тенденция за поява на вродени дефекти в сравнение с общата популация, а и всички вродени дефекти не показват уникалност или последователен модел да се предположи една обща първопричина.

Проучванията при животни не доказват директно или индиректно влияние върху репродуктивността.

Кърмене

След преорален прием на 200 mg 5 пъти дневно, ацикловир се открива в майчината кърма в концентрации от 0,6 до 4,1 пъти от тези, измерени в плазмата. Тези стойности биха могли да доведат до поглъщане на дози ацикловир до 0,3 mg/kg/дневно от кърмачето. По тази причина ацикловир трябва да се прилага с повишено внимание по време на кърмене и само, когато клинично показано.



Фертилитет

Няма данни за влияние на перорално приеман ацикловир върху фертилитета при жени. При мъже с нормален брой клетки в спермата, ацикловир няма значително влияние върху броя на клетките, подвижността и морфологията им.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничното състояние на пациента и профилът на ацикловир по отношение на нежеланите реакции, трябва да се има в предвид, когато се преценява способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

Не са провеждани проучвания за изследване на ефектите върху способността за шофиране или способността да работят с машини. Освен това ефектът върху тези дейности не може да се прогнозира от фармакологичните свойства на активното вещество.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в системо-органни класове и по честота:

Много често ($\geq 1/10$);

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$);

Много редки ($\leq 1/10\,000$);

Неизвестна честота (не може да бъде установена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: анемия, левкопения, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система:

Редки: Анафилаксия.

Психични нарушения и нарушения на нервната система:

Често: главоболие, замаяност.

Много редки: възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психични симптоми, конвулсии, сънливост, енцефалопатия, кома.

Посочените по-горе нежелани реакции са обикновено обратими и се съобщават основно при пациенти с бъбречни нарушения или при които са налице други предразполагащи фактори (вижте точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Редки: диспнея.

Стомашно-чревни нарушения:

Често: гадене, повръщане, диария, коремна болка.

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: обратимо покачване на стойностите на билирубина и чернодробните ензими.

Много редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Често: реакции на свръхчувствителност като пруритус, обрив (вкл. фоточувствителност).

Нечесто: уртикария, засилен дифузен косопад. (Този процес се свързва с множество заболявания и лекарства, като взаимовръзката с употребата на ацикловир не е сигурно установена.)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Редки: увеличаване стойностите на кръвната урея и креатинин.



Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: изтощение, треска.

Съобщаване на нежелани реакции

Съобщаването на нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. "Дамян Груев" № 8,

1303 София,

тел.: +359 2 8903417,

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми при предозиране:

Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт (вж. точка 5.2). Опитът до момента показва, че еднократни перорални дози до 20 g ацикловир обикновено не предизвикват белези или симптоми на интоксикация. Тъй като липсват данни за приемане на по-високи перорални дози, пациенти приели по-високи дози ацикловир, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за наличие на белези и симптоми на интоксикация, свързана със стомашно-чревни прояви (като гадене и повръщане) и неврологични ефекти като главоболие и обърканост.

Предозиране с интравенозно приложен ацикловир води до повишени стойности на серумния креатинин, урея в кръвта, азот и последваща бъбречна недостатъчност. Реакции от страна на нервната система включват объркване, халюцинации, ажитираност, припадъци и кома.

Терапевтични мерки при предозиране:

Пациентите трябва внимателно да се проследяват за признаци на интоксикация. Хемодиализата значително ускорява отстраняването на ацикловир от кръвта и затова се счита за добра мярка при симптоматично предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба
АТС код: J05AB01

Механизъм на действие

Ацикловир има *in vitro* и *in vivo* инхибиторна активност върху човешки херпесни вируси, включително херпес симплекс вирус тип I и II и варицела зостер вирус.

Ацикловир представлява фармакологично неактивно вещество, което едва след влизане в клетката, която е заразена с Herpes simplex virus (HSV) или Varicella-zoster virus (VZV), се превръща в активно противовирусно вещество (вирустатик). Това активиране на ацикловир се катализира от HSV или VZV тимидин киназа - основен ензим при репликацията на вирусите. С други думи вирусите HSV и VZV синтезират собствения си вирустатик. Този процес протича през следните етапи:

1. Ацикловир влиза избирателно в инфектираните с херпес клетки.



2. Наличната в тези клетки вирусна тимидин киназа фосфорилира ацикловир до ацикловир монофосфат.
3. Клетъчните ензими превръщат ацикловир монофосфат до противовирусно-активния ацикловир трифосфат.
4. Афинитетът на ацикловир трифосфат към вирусната ДНК полимераза е 10 към 30 пъти по-висок в сравнение с афинитета му към клетъчната ДНК полимераза. Ето защо ацикловир трифосфат селективно инхибира вирусната ензимна активност.
5. В допълнение вирусната ДНК полимераза инкорпорира ацикловир във вирусната ДНК, причинявайки по този начин прекъсване на веригата в синтеза на вирусната ДНК.

Комбинацията от тези отделни стъпки води много ефективно до намаляване на вирусната репликация (възпроизвеждане).

Продължителното или повторно лечение с ацикловир при тежко имунокомпрометирани лица може да доведе до избора на вирусни типове с намалена чувствителност, които не могат да отговорят на продължителното лечение с ацикловир.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт.

Средния плазмен пик при стационарно състояние след повтарящо се перорално приложение съответно на 200 mg, 400 mg, 800 mg 5 пъти дневно на всеки 4 часа е $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) или $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Тези стойности се достигат след около $1,5 \pm 0,6$ часа. Най-ниските плазмени нива, определени след около 4 часа след последната, перорално приета доза ацикловир, са $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) или $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg).

След 24 часа от спирането на приема на таблетките лекарството не се открива в тялото.

Биекспоненциалната кинетика на ацикловир показва, че лекарството достига високи концентрации в тъканите и органите и се елиминира от тях бавно.

Разпределение

Обемът на разпределение при стационарно състояние е $50 \pm 8,7 \text{ l} / 1,73 \text{ m}^2$ при възрастни и $28 \pm 9,3 \text{ l} / 1,73 \text{ m}^2$ при новородени и бебета до 3 месеца. Протеиновото свързване варира от 9 до 33%.

Метаболизъм и елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция 62-91% от количеството ацикловир се елиминира в непроменен вид и 10-15% като 9-карбоксиметилгуанин през бъбреците. Времето на плазмен полуживот след интеравенозно приложение е $2,78 \pm 0,76$ часа при възрастни и $4,1 \pm 1,2$ часа при новородени и бебета до 3 месеца. Ацикловир е подложен на гломерулна филтрация и тубуларна секреция. Когато е приложен един час след приемане на 1 g пробеницид, времето му на плазмен полуживот се увеличава с 18% и площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) се увеличава с 40%. Когато бионаличността на ацикловир е около 20%, около 80% от цялото количество се елиминира чрез фекалиите.

Средното време на полуживот при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е около 19.5 часа, а по време на хемодиализа е 5.7 часа. Нивото на ацикловир в плазмата спада на около 60% по време на хемодиализа. При пациенти с нарушена бъбречна функция и креатининов клирънс от $10 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$, доза от 200 mg ацикловир 5 пъти дневно е свързана с риск от акумулиране. По тази причина е необходимо намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ (виж 4.2).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралната LD₅₀ на ацикловир при мишки и плъхове не може да се определи, тъй като дози, по-високи от 10 g/kg (мишки) и 20 g/kg (плъхове) не могат да се превишават по физиологични причини и животните преживяват при това дозиране.

Проучванията при хронична токсичност не показват възможност за възникване на нежелани ефекти при хората.

Ацикловир не предизвиква никакви мутагенни, тератогенни ефекти или канцерогенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Фертилитет

Странични въздействия върху сперматогенезата при плъхове и кучета от породата бийгъл в по-голямата си част са обратими и са наблюдавани само при дози, значително надвишаващи нормалното терапевтично ниво.

Проучванията върху две поколения мишки след перорално приемане на ацикловир (до 450 mg/kg ацикловир на ден) не показват въздействие върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Коповидон (VA 64)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

До момента не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка кутия съдържа 1, 3 или 5 блистера, с по 10 таблетки всеки и листовка в картонена кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фортекс Нутрасютикалс ООД
ул. Прохладен кът №10,
София 1362, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20220018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.01.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2024

