

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗОВИРАКС 250 mg прах за инфузионен разтвор  
ZOVIRAX 250 mg powder for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон ЗОВИРАКС съдържа 250 mg ацикловир (*aciclovir*) под формата на натриева сол. В един флакон се съдържат приблизително 26 mg Na<sup>+</sup>.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* (включително при новородени).
- Лечение на инфекции, причинени от *Varicella Zoster Virus*.
- Профилактика на инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* при имунокомпрометирани пациенти.
- Профилактика на инфекции, причинени от *Cytomegalovirus* при пациенти с костномозъчна трансплантация.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ЗОВИРАКС трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Курсът на лечение със ЗОВИРАКС обикновено продължава 5 дни, като в зависимост от състоянието на пациента и отговора към лечението това може да се промени. Лечението на херпесен енцефалит обикновено продължава 10 дни. Лечението на неонатален херпес обикновено продължава 14 дни за кожно-лигавични (кожа-очи-уста) инфекции и 21 дни за дисеминирано заболяване или заболяване на централната нервна система.

Продължителността на профилактичното приложение на ЗОВИРАКС се определя от продължителността на рисковия период.

#### Дозировка при възрастни

Пациентите с наднормено тегло не трябва да получават доза за тяхното реално телесно тегло. Дозата, която получават трябва да бъде изчислена като за възрастни с идеално телесно тегло.

При пациенти с инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* (с изключение на херпесен енцефалит), се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 5 mg/kg т.т. през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При пациенти с херпесен енцефалит се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 10 mg/kg

т.т. през 8 часа, при условие че бъбречната функция не е увредена.  
За профилактика на инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* при имунокомпрометирани пациенти, се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 5 mg/kg т.т. през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При пациенти с инфекции, причинени от *Varicella Zoster Virus*, се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 5 mg/kg т.т. през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При имунокомпрометирани пациенти с инфекции, причинени от *Varicella Zoster Virus* се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 10 mg/kg т.т. през 8 часа, при условие че бъбречната функция не е увредена.

За профилактика на CMV инфекция при пациенти с трансплантация на костен мозък се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в доза 500 mg/m<sup>2</sup>, интравенозно, три пъти дневно през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена. При пациенти с костномозъчна трансплантация се препоръчва терапията да започне 5 дни преди операцията и да продължи до 30 дни след нея. Установено е, че приложението на високи дози интравенозен ЗОВИРАКС намалява честотата и забавя развитието на CMV инфекцията. Ако лечението с високи дози интравенозно приложен ЗОВИРАКС се последва от перорален прием на високи дози ацикловир в продължение на 6 месеца смъртността и честотата на вирусемията също се намаляват.

#### **Дозировка при кърмачета и деца**

Дозата на ЗОВИРАКС за кърмачета и деца на възраст между 3 месеца и 12 години се изчислява на базата на телесната повърхност.

При кърмачета и деца на възраст 3 месеца и повече с инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* (с изключение на херпесен енцефалит) се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При кърмачета и деца с херпесен енцефалит се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в доза 500 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

За профилактика на инфекции, причинени от *Herpes Simplex Virus* при имунокомпрометирани кърмачета и деца, се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в доза 250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При кърмачета и деца с инфекции, причинени от *Varicella Zoster Virus*, се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в дози 250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

При имунокомпрометирани кърмачета и деца с инфекции, причинени от *Varicella Zoster Virus* се препоръчва приложение на ЗОВИРАКС в доза 500 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност през 8 часа, ако бъбречната функция не е увредена.

Ограничени данни потвърждават, че за профилактика на CMV инфекция при деца на възраст над 2 години, с проведена костномозъчна трансплантация, може да се приложи дозата за възрастни.

При кърмачета и деца с увредена бъбречна функция е необходима подходяща промяна на дозата, в зависимост от степента на увреждането (вж. *Дозировка при бъбречно увреждане*).

#### **Дозировка при новородени**

Дозировката на ЗОВИРАКС за новородени и кърмачета на възраст до 3 месеца се изчислява на базата на телесното тегло.

При кърмачета, лекувани за установен неонатален херпес или при съмнение за неонатален

херпес, препоръчителната схема на дозиране е ацикловир 20 mg/kg т.т. интравенозно на всеки 8 часа за 21 дни при дисеминирано заболяване или засягане на централната нервна система, или за 14 дни при заболяване, засягащо само кожата и лигавичните мембрани.

При кърмачета с увредена бъбречна функция е необходима подходяща промяна на дозата, в зависимост от степента на увреждането (вж. *Дозировка при бъбречно увреждане*).

#### **Дозировка при пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид възможността от бъбречно увреждане и дозировката трябва да бъде коригирана в зависимост от това (вж. *Дозировка при бъбречно увреждане*).

Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

#### **Дозировка при бъбречно увреждане**

Препоръчва се повишено внимание при приложение на ЗОВИРАКС при пациенти с увредена бъбречна функция. Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Коригирането на дозата при пациенти с бъбречно увреждане се основава на креатининовия клирънс, в единици ml/min при възрастни и юноши и в единици ml/min/1,73 m<sup>2</sup> при кърмачета и деца на възраст под 13 години. Препоръчва се дозировката да се коригира по следния начин:

**Таблица 1: Коригиране на дозировката при възрастни и юноши с бъбречно увреждане:**

<b>Креатининов клирънс</b>	<b>Дозировка</b>
25-50 ml/min	Трябва да се прилага препоръчаната доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m <sup>2</sup> ) на всеки 12 часа.
10-25 ml/min	Трябва да се прилага препоръчаната доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m <sup>2</sup> ) на всеки 24 часа.
0 (при анурия)-10 ml/min	Препоръчаната доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m <sup>2</sup> ) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа.
Пациенти на хемодиализа	При пациенти на хемодиализа препоръчаната доза (5 или 10 mg/kg т.т., или 500 mg/m <sup>2</sup> ) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа, и след диализа.

**Таблица 2: Коригиране на дозировката при новородени, кърмачета и деца с бъбречно увреждане:**

<b>Креатининов клирънс</b>	<b>Дозировка</b>
25-50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Трябва да се прилага препоръчаната доза (250 или 500 mg/m <sup>2</sup> телесна повърхност или 20 mg/kg т.т.) на всеки 12 часа.
10-25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Трябва да се прилага препоръчаната доза (250 или 500 mg/m <sup>2</sup> телесна повърхност или 20 mg/kg т.т.) на всеки 24 часа.
0 (при анурия)- 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Препоръчаната доза (250 или 500 mg/m <sup>2</sup> телесна повърхност или 20 mg/kg т.т.) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа.
Пациенти на хемодиализа	При пациенти на хемодиализа препоръчаната доза (250 или 500 mg/m <sup>2</sup> телесна повърхност или 20 mg/kg т.т.) трябва да се намали наполовина и да се прилага на всеки 24 часа, и след диализа.

### 4.3 Противопоказания

ЗОВИРАКС е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към ацикловир или валацикловир, или към някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, на които ЗОВИРАКС се прилага интравенозно или във високи перорални дози, трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Интравенозните дози трябва да се прилагат чрез инфузия в продължение на един час за да се избегне отлагане на ацикловир в бъбреците. Бърза или болус инжекция трябва да се избягва.

Рискът от бъбречно увреждане се увеличава при употреба с други нефротоксични лекарства. Необходимо е внимание ако ЗОВИРАКС се прилага с други нефротоксични лекарства.

*Приложение при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст:*  
Ацикловир се елиминира през бъбреците. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция прилаганата доза трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2). При лица в старческа възраст има вероятност бъбречната функция да е намалена и затова трябва да се обмисли необходимостта от намаляване на дозата при тази група пациенти. Както пациентите в старческа възраст, така и тези с увредена бъбречна функция, са с повишен риск от развитие на неврологични нежелани реакции и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на такива реакции. При докладваните случаи, при прекратяване на лечението тези реакции обикновено са били обратими (вж. точка 4.8).

Продължителното или повторното провеждане на курсове на лечение с ацикловир при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на щамове от вируса с намалена чувствителност, които може да не се повлияват при продължаващо лечение с ацикловир (вж. точка 5.1).

При пациенти, приемащи ЗОВИРАКС в по-високи дози (напр. при херпесен енцефалит), се препоръчва да се проследява състоянието на бъбречната функция, особено при пациенти с дехидратация или при наличие на някакво бъбречно увреждане.

Разтвореният ЗОВИРАКС има рН приблизително 11,0 и не трябва да се прилага перорално.

ЗОВИРАКС съдържа натрий (26 mg, приблизително 1,13 mmol).

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир се елиминира главно непроменен с урината, чрез активна бъбречна тубулна секреция. Едновременният прием на лекарства, които се елиминират по този път, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на ацикловир. По този механизъм, пробенецид и циметидин водят до повишаване на АUC на ацикловир, и намаляват бъбречния клирънс на ацикловир. Все пак, поради голямата терапевтична ширина на ацикловир, не е необходима промяна в дозата.

Необходимо е повишено внимание при пациенти на едновременно лечение с интравенозен ЗОВИРАКС и лекарства, които се конкурират с ацикловир за един и същ път на елиминиране. Има възможност за повишаване на плазмените концентрации на единия или двата продукта, или на техните метаболити. Установени са повишаване на АUC на ацикловир и на неактивния метаболит на имunosупресора микофенолат мофетил, използван при пациенти с трансплантация, при едновременно приложение на двата продукта.

При едновременно приложение на литий с високи дози интравенозен ЗОВИРАКС е

необходимо серумните концентрации на литий да се проследяват внимателно, тъй като има риск от литиева токсичност.

Необходимо е повишено внимание (с мониториране на промените в бъбречната функция) при интравенозно приложение на ЗОВИРАКС, едновременно с лекарства, които влияят по друг начин върху бъбречната функция (напр. циклоспорин, такролимус).

Експериментално проучване при петима пациенти от мъжки пол показва, че едновременното приложение със ЗОВИРАКС повишава AUC на общото количество приложен теофилин с приблизително 50%. Препоръчва се да се измерват плазмените концентрации по време на едновременно приложение със ЗОВИРАКС.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Фертилитет**

Вижте Клинични изпитвания в точка 5.2.

##### **Бременност**

ЗОВИРАКС за интравенозна инфузия може да се прилага по време на бременност само ако потенциалните ползи от лечението надвишават възможните рискове за плода.

В пост-маркетинговия регистър на случаите на бременност има данни за изхода на бременността при жени, приемали различни форми на ЗОВИРАКС. Данните от регистъра не показват увеличаване на броя на родените дефекти при деца на майки, приемали ЗОВИРАКС, в сравнение с общата популация. Вродените дефекти не показват сходство или особеност, предполагаща обща причина.

##### **Кърмене**

След перорално приложение на дози от 200 mg ЗОВИРАКС, пет пъти дневно, ацикловир се установява в кърмата в концентрации, от 0,6 до 4,1 пъти по-високи от съответните плазмени концентрации. По този начин, при кърмене детето може да приеме ацикловир в дози до 0,3 mg/kg/24h. Затова се препоръчва повишено внимание при приложение на ЗОВИРАКС при кърмачки.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ЗОВИРАКС се използва предимно при пациенти, които са хоспитализирани и информация за способността за шофиране и работа с машини обикновено не е приложима. Не са правени проучвания за изследване на ефекта на ЗОВИРАКС върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на нежеланите реакции по-долу е приблизително изчислена. За повечето нежелани реакции липсва подходяща информация, за да се изчисли честотата на нежеланите реакции. В допълнение нежеланите лекарствени реакции могат да варират по честота в зависимост от показанието.

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции по отношение на честотата:

Много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Нечести: намаление на хематологични показатели (анемия, тромбоцитопения, левкопения)

### **Нарушения на имунната система**

Много редки: анафилактична реакция

### **Психични нарушения и нарушения на нервната система**

Много редки: главоболие, замаяност, възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични симптоми, гърчове, сомнолентност, енцефалопатия, кома

Горепосочените нежелани реакции в повечето случаи са обратими и обикновено са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане или с други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4).

### **Съдови нарушения**

Чести: флебит

### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Много редки: диспнея

### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести: гадене, повръщане

Много редки: диария, болка в корема

### **Хепатобилиарни нарушения**

Чести: обратимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими

Много редки: обратимо повишаване на стойностите на билирубина, жълтеница, хепатит

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Чести: сърбеж, уртикария, обриви (включително фоточувствителност)

Много редки: ангиоедем

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Чести: повишаване на стойностите на уреята и креатинина в кръвта

В някои случаи може да се прояви бързо повишаване на серумните стойности на урея и креатинин. Приема се, че тези реакции са в зависимост от върховите плазмени концентрации и от хидратацията на пациента. За да се избегне развитието на подобни реакции, при интравенозно приложение, лекарството не трябва да се прилага като интравенозна болусна инжекция, а като инфузия за период от 1 час.

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, увреждане на бъбречната функция, болка в областта на бъбреците.

Препоръчва се поддържане на подходяща хидратация на пациента. Увреждането на бъбречната функция обикновено се повлиява бързо от рехидратираща терапия и/или редуциране на дозата, или от прекратяване приложението на продукта. Въпреки това, в някои случаи се развива остра бъбречна недостатъчност.

Болката в областта на бъбреците може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност.

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Много редки: умора, повишена температура, локални възпалителни реакции

Наблюдавани са тежки локални възпалителни реакции, понякога водещи до увреждане на кожата, при случайно попадане на ЗОВИРАКС екстраваскуларно при инфузия.

### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани 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 подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

Предозирането на интравенозен ацикловир води до повишаване стойностите на серумния креатинин, серумния уреен азот, с последващо развитие на бъбречна недостатъчност. След предозиране се описват неврологични ефекти, включващи обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома.

### Лечение

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност. Хемодиализата значително допринася за отстраняването на ацикловир от кръвта и затова трябва да се обсъди като терапевтичен метод при симптоматично предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: J05AB01

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Механизъм на действие

Ацикловир е синтетичен пуринов нуклеозиден аналог, като при условия *in vitro* и *in vivo* проявява инхибиторна активност срещу човешки *Herpes* вируси, включително *Herpes simplex virus* (HSV) тип 1 и тип 2, *Varicella zoster virus* (VZV), *Epstein Barr virus* (EBV) и *Cytomegalovirus* (CMV). В клетъчни култури, ацикловир притежава най-висока антивирусна активност спрямо HSV-1, последвана от (активността се понижава) активност спрямо HSV-2, VZV, EBV и CMV.

Инхибиторната активност на ацикловир за HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV е високо селективна. Ензимът тимидин киназа (ТК) при здрави неинфектирани клетки, не използва ефективно ацикловир като субстрат. В резултат на това токсичността на препарата към здрави клетки на бозайници е ниска. Ензимът ТК, активиран от HSV, VZV и EBV, превръща ацикловир в нуклеозидния аналог ацикловир монофосфат, който по-нататък се превръща от клетъчните ензими в дифосфат и накрая в трифосфат. Ацикловир трифосфат взаимодейства с вирусната ДНК полимераза, като чрез включване във веригата води до нейното прекъсване. По този начин инхибира репликацията на вирусната ДНК.

#### Фармакодинамични ефекти

Продължителното или повторното провеждане на курсове на лечение с ацикловир при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на щамове от вируса с намалена чувствителност, при които може да има резистентност към продължаващото лечение с продукта.

При повечето от изолираните при клинични случаи вируси с понижена чувствителност се установява относително намаляване на съдържанието на вирусна ТК. Описват се също така щамове с променена вирусна ТК или ДНК полимераза. При условия *in vitro*, при приложение на ацикловир срещу HSV, също може да се получи развитие на вирусни щамове с понижена

чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към ацикловир, определена при условия *in vitro* и клиничния отговор спрямо терапията с продукта.

Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от вирусна трансмисия, особено при наличие на активни лезии.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При възрастни, след инфузия в продължение на 1 час, на дози от 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg и 15 mg/kg, средните стабилни върхови плазмени концентрации ( $C_{ssmax}$ ), са съответно 22,7  $\mu\text{M}$  (5,1 micrograms/ml), 43,6  $\mu\text{M}$  (9,8 micrograms/ml), 92  $\mu\text{M}$  (20,7 micrograms/ml) и 105  $\mu\text{M}$  (23,6 micrograms/ml). След период от 7 часа, съответните  $C_{ssmin}$  концентрации са 2,2  $\mu\text{M}$  (0,5 micrograms/ml), 3,1  $\mu\text{M}$  (0,7 micrograms/ml), 10,2  $\mu\text{M}$  (2,3 micrograms/ml) и 8,8  $\mu\text{M}$  (2,0 micrograms/ml). Подобни средни концентрации  $C_{ssmax}$  и  $C_{ssmin}$  при деца на възраст над 1 година се установяват при преминаване от доза 250 mg/m<sup>2</sup> към 5 mg/kg, също така от доза 500 mg/m<sup>2</sup> към 10 mg/kg. При новородени и деца на възраст до 3 месеца, при инфузия на ацикловир в дози от 10 mg/kg за период от 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на  $C_{ssmax}$  61,2  $\mu\text{M}$  (13,8 micrograms/ml) и  $C_{ssmin}$  10,1  $\mu\text{M}$  (2,3 micrograms/ml). При отделна група новородени при инфузия на дози от 15 mg/kg, на интервал от 8 часа, се установяват близки, пропорционални на дозата повишения, като  $C_{max}$  е 83,5  $\mu\text{M}$  (18,8 micrograms/ml) и  $C_{min}$  е 14,1  $\mu\text{M}$  (3,2 micrograms/ml).

### Разпределение

Концентрациите в ликвора са приблизително 50 % по-ниски от плазмените. Свързването с плазмените протеини е сравнително ниско (9 до 33 %) и лекарствени взаимодействия, включващи изместване от мястото на свързване, не се очакват.

### Елиминиране

Плазменият полуживот на ацикловир, след интравенозно приложение, при възрастни е около 2,9 часа. По-голямата част от лекарството се екскретира непроменена с бъбреците. Бъбречният клирънс на ацикловир е значително по-висок от този на креатинина. Това показва, че тубулната секреция, едновременно с гломерулната филтрация, допринася за елиминирането на лекарството с урината. Единственият значим метаболит на ацикловир е 9-карбоксиметокси-метилгуанин. Той представлява около 10-15 % от приетата доза, която се открива с урината. Когато ацикловир се приложи 1 час след прием на 1 g пробенецид, плазменият полуживот и площта под кривата плазмена концентрация/време се повишават съответно с около 18 % и 40 %.

При новородени на възраст до 3 месеца, при инфузия на ацикловир в дози от 10 mg/kg за период от 1 час, на интервал от 8 часа, плазменият полуживот е 3,8 часа.

### Специални групи пациенти

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност средният плазмен полуживот е 19,5 часа. По време на хемодиализа средният плазмен полуживот на ацикловир е 5,7 часа. Плазмените концентрации на ацикловир по време на диализа спадат приблизително с 60 %.

При пациентите в напреднала възраст общият телесен клирънс се намалява с нарастване на възрастта, заедно с намаляването на креатининовия клирънс, въпреки че е налице малка промяна в терминалния плазмен полуживот.

### Клинични изпитвания

Няма информация за ефекта на пероралните форми или инжекционните форми ЗОВИРАКС върху фертилитета при жени. В едно изпитване при 20 мъже с нормален брой на сперматозоидите при перорален прием на ацикловир в дози до 1 g дневно за период до шест



месеца не се установяват промени в броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### **Мутагенност**

Резултатите от голям брой проучвания за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че ацикловир е малко вероятно да представлява риск за генома при човека.

#### **Канцерогенност**

В проведените проучвания за продължителен период от време при мишки и плъхове не е установен канцерогенен ефект на ацикловир.

#### **Фертилитет**

При опити при плъхове и кучета с ацикловир в дози, многократно надвишаващи терапевтичните, се установяват обратими ефекти върху сперматогенезата, асоциирани с обща интоксикация. Изследвани са две поколения мишки. При перорален прием на ацикловир не са установени ефекти върху фертилитета.

#### **Тератогенност**

Системно приложение на ацикловир в международно приети стандартни изпитвания не показва ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове или мишки. При нестандартни изпитвания при плъхове са наблюдавани фетални аномалии но само след прилагане на толкова високи дози, приложени подкожно, при които е причинена токсичност при майката. Клиничното значение на тези данни не е установено.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Няма описани.

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Вторична опаковка: картонена кутия.

Първична опаковка: флакон от светло стъкло, запечатан с гумена запушалка.

Количество в една опаковка: 5 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### **Разтваряне**

Необходимата доза ЗОВИРАКС трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия за период от 1 час.

ЗОВИРАКС 250 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се разтвори в 10 ml вода за инжекции или инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9 % w/v), за да се получи разтвор, съдържащ 25 mg ацикловир в 1 ml.

Преди приложение на препоръчаната доза е необходимо да се определи броят на флаконите, които трябва да се разтворят. За разтваряне на лекарството, във всеки флакон трябва да се прибави препоръчаното количество разтворител и след това да се разклати внимателно, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно.

След разтваряне ЗОВИРАКС може да се приложи чрез перфузор.

Алтернативно, приготвеният разтвор може допълнително да бъде разреден до концентрация на ацикловир не по-висока от 5 mg/ml (0,5 % w/v) за прилагане чрез инфузия:

Прибавете необходимия обем от приготвения разтвор към избран инфузионен разтвор, както е препоръчано по-долу и разклатете добре, за да се осигури достатъчно смесване.

При новородени и деца, където е необходимо да се прилагат малки по обем разтвори, се препоръчва разреждането да бъде на базата на 4 ml от приготвения разтвор (100 mg ацикловир), добавени към 20 ml разтвор за инфузия.

При възрастни се препоръчва използването на инфузионни сакове, съдържащи 100 ml инфузионен разтвор, дори когато това ще осигури концентрация на ацикловир значително под 0,5 % w/v. По този начин един 100 ml инфузионен сак може да се използва за всяка доза между 250 mg и 500 mg ацикловир (10 и 20 ml приготвен разтвор), но втори инфузионен сак трябва да се използва за дози между 500 и 1 000 mg.

При разтваряне по препоръчаните схеми, ЗОВИРАКС е съвместим със следните инфузионни разтвори и е стабилен за период до 12 часа при стайна температура (от 15°C до 25°C):

- Инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,45 % и 0,9 % w/v);
- Инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,18 % w/v) и глюкоза (4 % w/v);
- Инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,45 % w/v) и глюкоза (2,5 % w/v);
- Смесен инфузионен разтвор на натриев лактат (Hartmann).

При разтваряне на ЗОВИРАКС по гореописаната схема, ще се получи концентрация на ацикловир не по-висока от 0,5 % w/v.

При разтваряне по описания начин ЗОВИРАКС има рН около 11.

Тъй като продуктът не съдържа консерванти, разтварянето и разреждането трябва да се извършват при напълно асептични условия, непосредствено преди употреба и всички неизползвани количества разтвор трябва да се изхвърлят.

Разтвореният или разреден продукт не трябва да бъде замразяван.

При видимо помътняване или кристализиране на разтвора, преди или по време на приложение, продуктът трябва да се изхвърли.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
бул. Цариградско шосе № 115 Г,  
София 1784, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ 20020069

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

Дата на първо разрешаване: 28 април 1988 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2012 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**