

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кливис 50 mg мукоадхезивни букални таблетки  
Klavis 50 mg muco-adhesive buccal tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250166
Разрешение №	70588 26-11-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg ацикловир (aciclovir)  
Помощно вещество с известно действие: следи от лактоза, извлечена от млечен протеинов концентрат, натриев лаурилсулфат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мукоадхезивна букална таблетка.  
Бели до бледо жълти таблетки с размер 8 mm със заоблена страна и плоска страна с вдлъбнато релефно означение "AL21".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Кливис е показан за лечение на рецидивиращ лабиален херпес при имунокомпетентни възрастни с чести епизоди на херпес (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Еднократна доза. Гингивално приложение.

##### Възрастни

Кливис 50 mg мукоадхезивна букална таблетка трябва да се прилага еднократно при епизод на херпес върху горния венец.

Кливис трябва да се прилага възможно най-скоро след поява на първите продромални симптоми или признаци на лабиален херпес (вж.точка 5.1).

##### Педиатрична популация

Кливис е показан само при възрастни. Безопасността и ефикасността на Кливис при деца не са установени. Няма налични данни.

##### Начин на приложение

##### Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди употреба или прилагане на лекарствения продукт

Кливис трябва да се прилага възможно най-скоро след поява на първите продромални симптоми или признаци на лабиален херпес. Таблетката трябва да се постави със сух пръст веднага след изваждането ѝ от блистера. Таблетката трябва да се постави върху горния венец точно над втория резец и да се задържи на място с лек натиск върху горната уста за 30 секунди, за да се осигури прилепване. За удобство таблетката трябва да се приложи със заоблената страна, обърната към горния венец, но по принцип таблетката може да бъде поставена върху горния венец от която и да е страна. Кливис може да се използва, дори ако



прилепне върху вътрешната повърхност на устната, вместо върху венца. Пациенти, страдащи от сухогата в устата, трябва да изпият чаша вода преди прилагане на таблетката, за да овлажнят устната лигавица и по този начин да улеснят прилепването на таблетката.

Веднъж приложен Кливис остава на това място и постепенно се разтваря през деня.

Храната и напитките могат да се приемат нормално, когато е поставен Кливис. Таблетката не трябва да се смуче, дъвче или поглъща.

Трябва да се избягват всички ситуации, които биха могли да попречат на прилепването на таблетката:

- Докосване или натискане на вече поставената таблетка.
- Дъвчене на дъвка.
- Миене на зъбите в деня на приложението.

Ако Кливис не прилепне или падне в рамките на първите 6 часа, същата таблетка трябва незабавно да се постави отново. Ако таблетката не може да бъде поставена отново, трябва да се приложи нова таблетка.

Ако Кливис се погълне през първите 6 часа, пациентът трябва да изпие чаша вода и да приложи нова таблетка. Нова таблетка може да се постави само веднъж.

Ако Кливис падне или бъде погълнат случайно след 6 часа, не трябва да се поставя нова таблетка.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ацикловир или към някоя от помощните съставки, изброени в точка 6.1.

Алергия към мляко или млечни продукти.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

Възможно е случайно поглъщане на Кливис. При случайно поглъщане на Кливис се препоръчва да се изпие чаша вода.

Няма опит с употребата на Кливис при имунокомпрометирани пациенти. Кливис не трябва да се използва при имунокомпрометирани пациенти, тъй като не може да се изключи повишен риск от резистентност към ацикловир.

Не е доказана ефикасността на Кливис, когато се прилага след образуване на везикуларни лезии. Следователно Кливис трябва да се използва само възможно най-скоро след поява на продромалните симптоми или признаци.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Това лекарство съдържа млечен протеин, който може да причини алергични реакции при хора с тежка свръхчувствителност или алергия към млечен протеин.

Това лекарство съдържа 5,2 mg натриев лаурилсулфат на таблетка.

Натриевият лаурилсулфат може да причини локални реакции (като усещане за изтръпване или парене) или да засили реакциите, причинени от други продукти, когато се прилагат върху същата област.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. на практика не съдържа натрий.

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

Не са провеждани проучвания на взаимодействията с Кливис. Ацикловирът е основно непроменен в урината чрез активна тубулна секреция. Въпреки



концентрации на ацикловир след приложение на Кливис са ниски, всички лекарствени продукти, прилагани едновременно, които се конкурират с този механизъм, могат да повишат плазмените концентрации на ацикловир. Въпреки това, поради ниската доза и ниската системна експозиция на ацикловир след приложение на Кливис, е малко вероятно взаимодействията да имат клинично значение.

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

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на Кливис при бременни жени. Постмаркетинговите данни за локално или системно приложение на ацикловир по време на бременност не показват увеличение на броя на малформациите в сравнение с общата популация. Освен това, наблюдаваните малформации не показват уникални характеристики или последователни модели, предполагащи обща причина. Въпреки това, понастоящем няма налични епидемиологични данни, които да изключат риск.

Проучвания върху животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност в дози в сравнение с терапевтичната доза при хора (вж. точка 5.3). Употребата на Кливис от бременни жени трябва да се обмисля само когато потенциалните ползи надвишават възможните неизвестни рискове.

##### Кърмене

Въз основа на ограничени данни при хора, ацикловир, прилаган перорално, се екскретира в кърмата в много малки количества (относителна доза за кърмачета около 1%). Тъй като Стах и АУС в плазмата след употреба на мукоадхезивна таблетка са около 8-10 пъти по-ниски в сравнение с пероралното приложение, употребата на Кливис по време на кърмене не се очаква да повлияе на кърмачето. В допълнение на това е налична също ниска резорбция от гастроинтестиналния тракт на кърмачето

Въпреки че дозата, получена от естествено хранено кърмаче след употреба на Кливис от майката, би била незначителна, употребата на Кливис по време на кърмене трябва да се обмисля само когато потенциалните ползи надвишават възможните неизвестни рискове.

##### Фертилитет

Няма опит относно ефекта на мукоадхезивната букална таблетка Кливис върху фертилитета при жени. В проучване на 20 пациенти от мъжки пол с нормален брой сперматозоиди е доказано, че перорален ацикловир, прилаган в дози до 1 g на ден за период до шест месеца, няма клинично значим ефект върху броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

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

Кливис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

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

Профилът на безопасност на Кливис се основава на 1 клинично изпитване на 775 пациенти, от които 378 са получавали Кливис. Нежеланите реакции по системи и органи и честота са изброени по-долу (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

Най-често съобщаваните нежелани реакции (НЛР) са общи нарушения и ефекти на мястото на приложение.



Нежелана реакция по системо-органен клас	Честота
<b>Пациенти с някаква свързана нежелана реакция по време на изпитването</b>	
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Главоболие	Чести
Замайване	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Болка на мястото на приложение	Чести
Дразнене на мястото на приложение	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Гадене	Нечести
Афтозен стоматит	Нечести
Гингивална болка	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Еритем	Нечести

Местните подозирани нежелани реакции са нечести (<1%) и включват болка на мястото на приложение, дразнене на мястото на приложение, афтозен стоматит и гингивална болка. Не се наблюдава преустановяване на Кливис поради нежелана реакция.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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 подозирани нежелани реакция чрез националната система за докладване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Абсорбцията на ацикловир и системната експозиция след приложение на Кливис са минимални. Следователно рискът от предозиране е малко вероятен.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

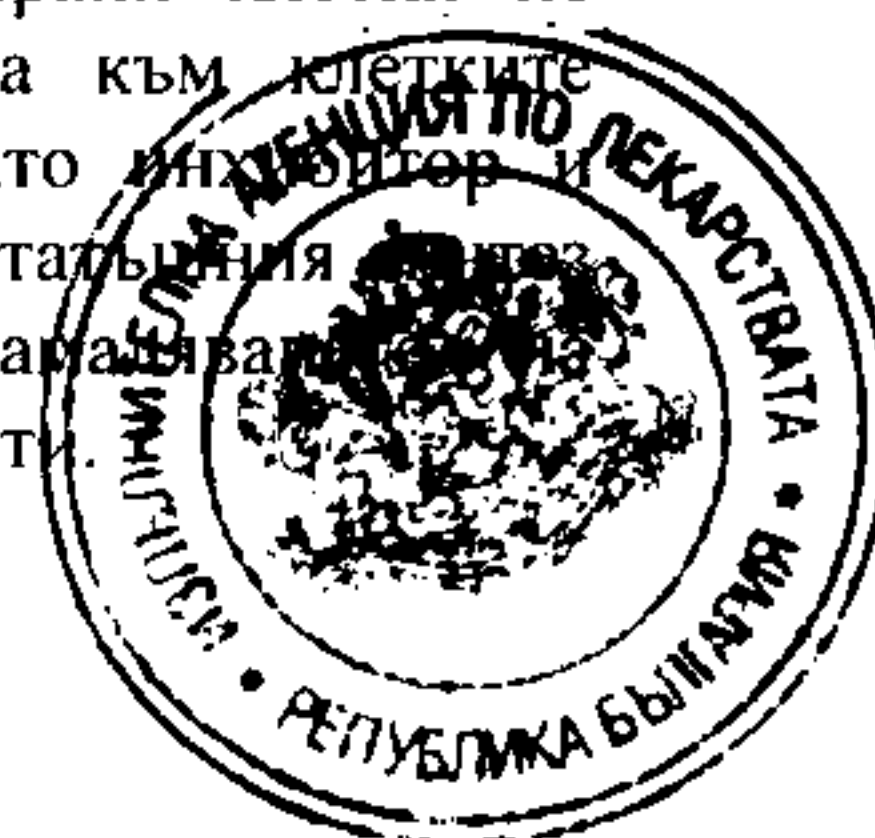
#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Директно действащи антивирусни средства, нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибиторите на обратната транскриптаза, АТС код: J05AB01.

#### Механизъм на действие

Ацикловир е антивирусно средство, което е с висока активност *in vitro* срещу вируса на херпес симплекс (HSV) типове 1 и 2. Инхибиторната активност на ацикловир спрямо HSV1 и HSV2 е високоселективна.

След навлизане в клетките, инфектирани с херпес, ацикловир се фосфорилира в активен ацикловир трифосфат. Първата стъпка в този процес зависи от наличието на HSV-кодирана тимидин киназа. Ензимът тимидин киназа (ТК) на нормални, неинфектирани клетки не използва ацикловир ефективно като субстрат, следователно токсичността към клетките-гостоприемници на бозайници е ниска. Ацикловир трифосфат действа като инхибитор и субстрат на херпес-специфичната ДНК полимераза, като предотвратява по-нататъчния синтез на вирусна ДНК, без да засяга нормалните клетъчни процеси. Наред с това чувствителността към ацикловир е много рядко при имунокомпетентни пациенти.



### Клинична ефикасност и безопасност

775 възрастни пациенти (378 в групата на Кливис спрямо 397 в групата на плацебо), рандомизирани и лекувани (771 ИТТ популация) с най-малко 4 епизода на херпес през предходната година (от които 68,4% са имали  $\geq 5$  епизода) и с продромални симптоми в най-малко 50% от рецидивиращите епизоди, са включени във фаза 3 рандомизирано (Кливис 50 mg спрямо плацебо), двойно-сляпо изпитване, като лечението трябва да се приложи възможно най-скоро след поява на първите продромални симптоми или признаци. Резултатите показват, че прилагането на еднократна доза Кливис 50 mg мукоадхезивна букална таблетка значително намалява времето за заздравяване на първичната везикуларна лезия: средната продължителност е 5,03 дни в групата на Кливис спрямо 5,95 дни в групата на плацебо в ИТТ ( $p=0,002$ ) и 7,0 дни спрямо 7,6 дни в mITT ( $n=521$ ,  $p=0,015$ ).

Вторичните крайни точки са представени в таблицата по-долу:

	Ацикловир 50mg (N=376)	Плацебо (N=395)	P-стойност
Пациенти, при които не се появяват лезии: n (%)	130 (34,9%)	109 (28,1%)	0,0419
Продължителност на епизода (дни): медиана (95% CI)	5,57 (5,03; 6,01)	6,38 (5,93; 6,97)	0,0033
Непървични лезии: n (%)	39 (10,4%)	62 (15,7%)	0,037
Продължителност на симптомите (дни): медиана (95% CI)	3,57 (3,04; 4,01)	4,16 (3,75; 4,89)	0,0098
Интензитет на симптомите (ден 5): медиана (диапазон)	5,0 (0; 100)	9,0 (0; 100)	0,0078

В основното проучване 85% от пациентите са приложили Кливис в рамките на 1 час от началото на продромалните симптоми. Няма данни в подкрепа на ефикасността на Кливис, когато се прилага след образуване на везикуларни лезии.

В проучването продължителността на прилепването на таблетката е била повече от 6 часа при 88,5% от пациентите.

Безопасността не се различава в групата на Кливис спрямо контролната група.

Удовлетворението на пациентите е значително по-високо в групата на Кливис (81,8%) спрямо плацебо групата (72,4%,  $p=0,002$ ).

Педиатрична популация Европейската агенция по лекарствата отмени задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Кливис в една или повече подгрупи от педиатричната популация при лечението на херпес симплекс лабиалис (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличността на ацикловир, приложен перорално, варира от 15 до 30%. След приложение на таблетки ацикловир от 200 mg, средните пикови плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) са  $0,350 \pm 0,100$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  и  $T_{max}$  се наблюдава между 1 и 3 часа. Свързването с плазмените протеини е в диапазона от 9 до 33%. По-голямата част от ацикловир се елиминира непроменен с урината.

След приложение на Кливис 50 mg мукоадхезивна букална таблетка като еднократна доза при здрави доброволци ( $n=12$ ), средната плазмена  $C_{max}$  на ацикловир е около 28  $\mu\text{g}/\text{mL}$  и  $T_{max}$  е около 10 минути. В слюнката са съответно около 10 пъти и 8 пъти по-ниски след приложение на Кливис 50 mg мукоадхезивна букална таблетка в сравнение с пероралното приложение на таблетка ацикловир от 200 mg.  $C_{max}$  и  $T_{max}$  в слюнката са съответно 440 000  $\text{ng}/\text{mL}$  и 7 часа.



Концентрациите на ацикловир в слюнката при 56 пациенти от фаза 3 изпитване съответстват на тези, получени при здрави доброволци.

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

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

До голяма степен обратими неблагоприятни ефекти върху сперматогенезата във връзка с общата токсичност при плъхове и кучета са докладвани само при дози на ацикловир, които значително надвишават терапевтично използваните дози. Проучвания в две поколения при мишки не показват ефект на (перорално приложен) ацикловир върху фертилитета.

Системното приложение на ацикловир при международно приети стандартни тестове не е довело до ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове и мишки. При нестандартен тест при плъхове фетални аномалии се наблюдават само след толкова високи подкожни дози, че се получава токсичност за майката. Клиничното значение на тези находки е несигурно.

Проучванията за локална поносимост (върху букална лигавица на хамстер) не показват никаква токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Микрокристална целулоза  
Повидон  
Хипромелоза  
Концентрат на млечен протеин със следи от лактоза  
Безводен колоиден силициев диоксид  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Alu/Alu еднодозови блистери в картонени кутии с 1x1 или 2x1 таблетки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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



Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex,  
Франция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20250166

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

Дата на първо разрешаване: 20/05/2025

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
09/2025

