

9700253

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА** 86/МА/МК-51985

14. 10. 2020

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ацикловир АЛ 800 mg таблетки

Aciclovir AL 800 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество: Ацикловир (*aciclovir*).

Всяка таблетка съдържа: 800 mg ацикловир (*aciclovir*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 2,73 mg натрий. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка.

Бели, кръгли, таблетки с делителна черта от двете страни. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**Клинични данни**

**4.1. Терапевтични показания**

- Херпес зостер

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

**Пациенти в старческа възраст**

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

**Пациенти с бъбречно увреждане**

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



Дозировка при бъбречно увреждане:

Показание	Креатининов клирънс (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Серумен креатинин (μmol/L или mg/dl)		Доза ацикловир
		Жени	Мъже	
Инфекции с 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 течности, ако е възможно след хранене. За да се получи адекватен клиничен отговор, Ацикловир АЛ 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 пациент е забравил да вземе една доза, лечението трябва да продължи, както е предписано. Ако се пропуснат повече дози, трябва да се направи консултация с лекар.

**Продължителност на лечението**

*Инфекции, причинени от варицела зостер вирус*

Продължителността на лечението е 7-10 дни.

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

**4.3. Противопоказания**

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

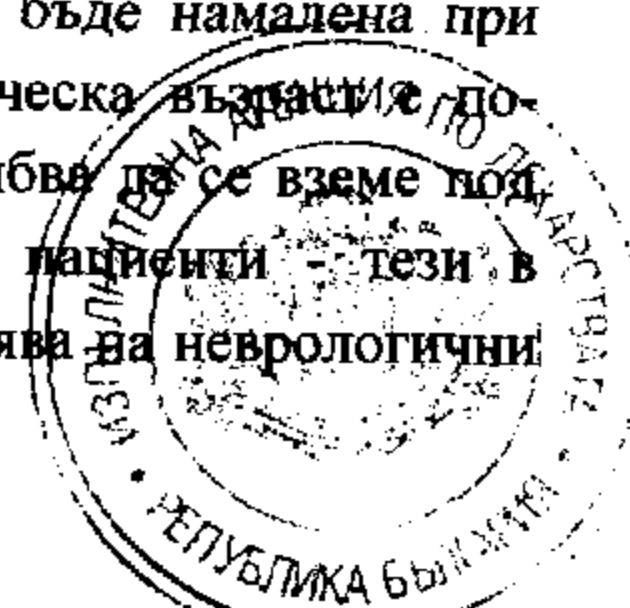
**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.**

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

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

**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 (вижте точка 4.2). При пациенти в старческа възраст е по-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 напреднала 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 ацикловир таблетки 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 ацикловир при имунокомпрометирани пациенти може да доведат до развитие на резистентни вирусни типове, при които да няма отговор при продължително лечение с ацикловир.

#### **Помощни вещества**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Ацикловирът се елиминира основно непроменен с урината посредством активна бъбречна тубуларна секреция. 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 проверяват 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 записи от 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.

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

##### **Кърмене**



След перорален прием на 200 mg пет 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 е 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**

Честота на поява на страничните ефекти изброени по-долу е дефинирана като се използва следната класификация:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Много редки: Анемия, левкопения, тромбоцитопения.

#### **Нарушения на имунната система:**

Редки: Анафилаксия.

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

Чести: Главоболие, замаяност

Много редки: Възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични 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:**

Чести: 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:**

Чести: Реакции на свръхчувствителност като пруритус, обрив (вкл. фоточувствителност).

Нечести: Уртикария. Засилен дифузен косопад. Този процес се свързва с множество заболявания и лекарства, като взаимовръзката с употребата на ацикловир не е сигурно установена.

Редки: Ангиоедем.

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

Редки: Увеличаване на стойностите на кръвната урея и креатинин.

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност.

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

Чести: изтощение, треска.

### **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:

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**

### *а) Симптоми на предозиране*

Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт (виж 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 дози по-високи 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 объркване.

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 са описани във връзка с предозиране.

### *б) 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 срещу човешки херпес вируси, включително херпес симплекс вирус тип I и II и варицела зостер вирус.

Ацикловирът представлява фармакологично неактивно вещество, което едва след пенетриране 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 ацикловира се катализира от HSV или VZV тимидин киназата - есенциален ензим за репликацията на вирусите. С други думи вирусите HSV и VZV синтезират собствения си вирустатик. Този процес преминава през следните етапи:

1. Ацикловир пенетрира 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 до 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 /вмъква/ ацикловир във вирусната ДНК, причинявайки по този начин прекъсване на веригата в синтеза на вирусната ДНК.

Комбинацията на 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

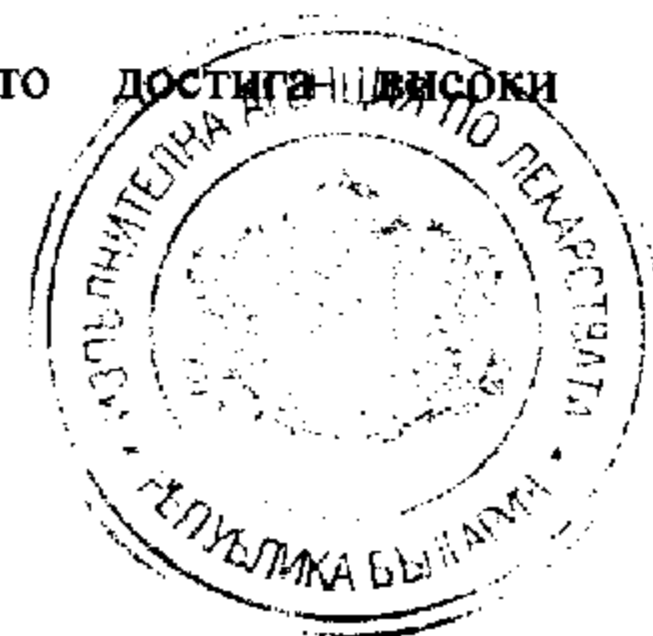
Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт.

Средният плазмен пик при стационарно състояние след повтарящо се перорално приложение съответно на 200 mg, 400 mg, 800 mg пет 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  $1.5 + 0.6$  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  $50 \pm 8.7$  l/1.73 m<sup>2</sup> при възрастни и  $28 \pm 9.3$  l/1.73 m<sup>2</sup> при новородени и бебета до 3 месеца. Протеиновото свързване варира от 9 до 33%.

#### Биотрансформация 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 интравенозно приложение, е  $2.87 \pm 0.76$  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 на плазмен полуживот се увеличава с 18% и площта 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 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, доза от 200 mg ацикловир пет пъти дневно е свързана с риск от акумулиране. По тази причина е необходимо намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 10$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (вижте точка 4.2).

#### Педиатрична популация

При новородени и малки деца (0 до 3-месечна възраст), лекувани с дози от 10 mg / kg се прилагани чрез инфузия в продължение на един час период на всеки 8 часа C<sub>max</sub> е 61.2  $\mu$ mol / l (13.8  $\mu$ mol / ml) и C<sub>min</sub> се 10.1  $\mu$ mol / l (2.3  $\mu$ g / ml). Терминалният плазмен полуживот при тези пациенти е 3.8 часа. Отделна група от новородени се обработва с 15 mg / kg на всеки 8 часа показват приблизително пропорционална на дозата се увеличава, с C<sub>max</sub> 83.5  $\mu$ mol / l (18.8  $\mu$ g / ml) и C<sub>min</sub> на 14.1  $\mu$ mol / l (3.2  $\mu$ g/ml).

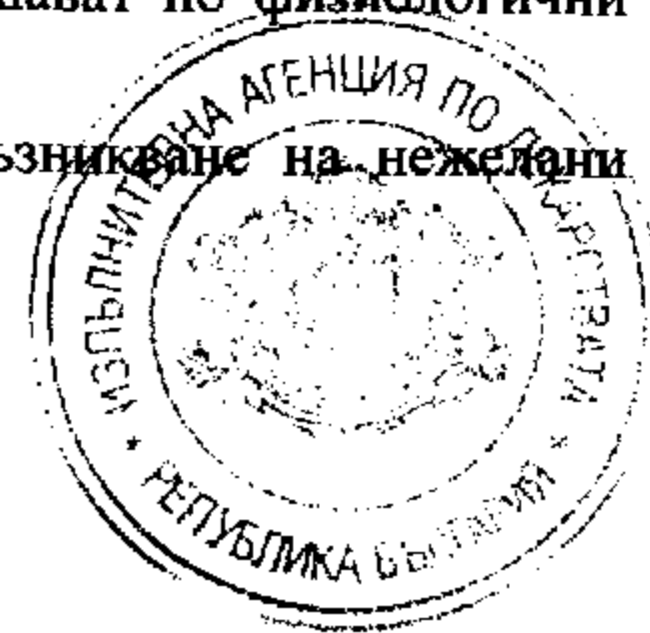
Това е възможно да се определи средните пикови плазмени стойности на 5.7 до 15.1  $\mu$ mol / l при имунокомпрометирани деца на възраст между 3-11 години, които са дадени орално ацикловир в дози от 400 mg (еквивалентно на 300-650 mg ацикловир / m<sup>2</sup> BSA) 5 пъти дневно. При кърмачета на възраст от 1 до 6 седмици, в пиковите плазмени стойности от 17.3 и 8.6  $\mu$ mol / L респективно-телно са измерени след перорален прием на 600 mg ацикловир / m<sup>2</sup> BSA на всеки 6 часа.

При деца с потисната имунна защита от 3 до 11 години, приемали перорално по 400 mg ацикловир (еквивалентни на 300-650 mg/m<sup>2</sup> acyclovir) 5 пъти дневно, са установени средни плазмени концентрации 5.7 - 15.1  $\mu$ mol/l. Бебета (1-6 седмици), приемали перорално по 600 mg/m<sup>2</sup> ацикловир на всеки 6 часа, са имали най-високи плазмени концентрации 17.3 или 8.6  $\mu$ mol/l.

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

Пероралната LD<sub>50</sub> на ацикловир при мишки и плъхове не може да се определи, тъй като дози, по-високи от 10g/kg (мишки) или 20g/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 хора.



Ацикловир не предизвиква никакви мутагенни, тератогенни ефекти или канцерогенен потенциал при ин виво и ин витро 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.

Проучвания 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**

Микрокристална целулоза

Коповидон

Магнезиев стеарат

Натриев нишестен гликолат

Силициев диоксид.

### **6.2. Несъвместимости**

До момента не са установени.

### **6.3.Срок на годност**

5 години.

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

Няма специални изисквания.

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

Оригинална опаковка с 35 таблетки.

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

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

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

ALIUD® PHARMA GmbH

Gottlieb-Daimler-Straße 19

89150 Laichingen

Германия

E-mail: info@aliud.de

## **7. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 9700253





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

Дата на първо разрешаване: 22.04.1997

Дата на последно подновяване 05.08.2008

**9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни 2020

