

- При пациенти с тежък имунен дефицит (след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата, еднократната доза може да бъде удвоена (400 mg), приложена пет пъти дневно в интервал четири часа. При тези пациенти следва да бъде обсъдена възможността от интравенозно приложение на продукта;
Приложението на продукта трябва да започне колкото е възможно по-рано след началото на инфекцията. При рецидиви е най-добре да се започне по време на продромалния период или при поява на първите лезии.

Потискане на рецидиви при херпес симплекс инфекции при пациенти със запазен имунитет

Дневна доза 800 mg, разделена на 2-4 дози.

Понякога дозата може да се титрира до 400 - 600 mg ацикловир дневно.

Приемът на продукта трябва да бъде прекъсван периодично за интервали от 6 до 12 месеца с оглед отчитане на възможни промени в хода на заболяването.

Профилактика на херпес вирусни инфекции при имунокомпрометирани пациенти

Еднократна доза по 200 mg ацикловир се прилага 4кратно дневно през 6-часов интервал.

При пациенти с тежък имунен дефицит (след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата, еднократната доза може да бъде удвоена (400 mg), приложена пет пъти дневно в интервал четири часа. При тези пациенти следва да бъде обсъдена възможността от интравенозно приложение на продукта;

Продължителността на приложение се определя от продължителността на периода на риск.

Лечение на варицела и Herpes zoster, причинени от Varicella zoster вирус (VZV)

По 800 mg ацикловир, петкратно дневно през 4 часови интервали и продължителност на лечението 7 дни.

При пациенти с тежък имунен дефицит (след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена абсорбция от червата следва да бъде обсъдена възможността от интравенозно приложение на продукта.

Лечението трябва да бъде започнато колкото е възможно по-скоро след началото на инфекцията; лечението на херпес зостер показва по-добри резултати, ако се започне колкото е възможно по-скоро след появата на обрива. При имунокомпрометирани болни с варицела, лечението трябва да започне в първите 24 часа след появата на обрива.

Деца

Лечение на херпес симплекс инфекция

Деца над 2 годишна възраст: по 200 mg ацикловир 5 пъти дневно в продължение на 5 дни.

Деца на възраст 0-2 години: половината от дозата за възрастни.

или

Дозировката при деца е 20 mg/kg тегло пет пъти дневно.

Профилактика на херпес симплекс инфекция при имунокомпрометирани пациенти

Деца над 2 годишна възраст: 200 mg ацикловир 4 пъти дневно.

Деца на възраст 0-2 години: половината от дозата за възрастни.

или

Дозировката при деца е 20 mg/kg тегло четири пъти дневно.

Лечение на варицела

Деца под 2 годишна възраст: по 200 mg 4 пъти дневно в продължение на 5 дни.

Деца от 2-5 годишна възраст: по 400 mg 4 пъти дневно в продължение на 5 дни

Деца над 6 годишна възраст: по 800 mg 4 пъти дневно в продължение на 5 дни.

или

Дозата може да се изчисли по-прецизно на килограм телесно тегло - по 20 mg/kg телесно тегло 4 пъти дневно (не трябва да се надвишава дозата от по 800 mg 4 пъти дневно).

Няма специфични данни относно потискане на рецидиви при херпес симплекс инфекции при имунокомпрометирани деца.



Дозировка при пациенти в старческа възраст

Възможността за нарушения в бъбречната функция при тази категория лица трябва да бъде взета пред вид и дозировката да бъде съобразена съответно (вж. по-долу Дозировка при бъбречно увреждане).

При пациенти в старческа възраст, приемащи високи перорални дози ацикловир трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане

При прилагане на ацикловир при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва повишено внимание.

Трябва да се поддържа адекватната хидратация.

При лечението на пациенти с нарушения на бъбречната функция и херпес симплекс инфекция се препоръчва прием на перорални дози, които няма да доведат до кумулация на продукта в организма и до нива, за които е установено, че са безопасни при интравенозна инфузия. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) се препоръчва доза по 200 mg ацикловир два пъти дневно през 12 часови интервали.

При лечение на херпес зостер инфекции се препоръчва по 800 mg ацикловир два пъти дневно през 12 часови интервали при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) и по 800 mg ацикловир три пъти дневно през 8 часови интервали при пациенти с умерено изразена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10-25 ml/min).

Начин на приложение

Пациенти, които изпитват затруднения в гълтането на таблетките могат да ги разтворят с минимум 50 ml вода, която трябва да се разбърка преди пиене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ацикловир, валацикловир или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се поддържа адекватна хидратация при пациенти, лекувани с ацикловир IV или с високи перорални дози.

Рискът от бъбречно увреждане, се увеличава при употреба на други нефротоксични лекарствени средства.

Употреба при пациенти с бъбречни нарушения и при пациенти в старческа възраст:

Ацикловир се елиминира посредством бъбреците, поради което дозата трябва да бъде съответно коригирана при пациенти с бъбречни нарушения (вж. точка 4.2). При пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид възможността за понижена бъбречната функция, поради което е необходимо дозата при тази група пациенти да бъде съответно съобразена. При пациенти в старческа възраст и тези с бъбречни нарушения е налице повишен риск от развитие на неврологични нежелани реакции, поради което тези пациенти трябва строго да бъдат наблюдавани за поява на такива ефекти. При докладваните случаи, тези реакции са най-общо обратими при преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Продължителни или повторни курсове с ацикловир при сериозно имунокомпрометирани пациенти може да доведе до развитие на вирусни щамове с намалена чувствителност, които да не отговарят на продължаващо лечение с ацикловир (вж. точка 5.1).

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

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия.



Ацикловир се елиминира основно в непроменен вид чрез урината посредством активна ренална тубулна секреция. Всички лекарства, които се прилагат едновременно и могат да се конкурират по този механизъм на елиминиране могат да доведат до повишаване на плазмените концентрации на ацикловир. Пробенецид и циметидин повишават стойността на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) за ацикловир по този механизъм и намаляват неговия бъбречен клирънс.

Подобно повишаване стойностите на AUC за ацикловир и неактивния метаболит на микофенолат мофетил (имуносупресант, използван при трансплантирани пациенти) е било установено при едновременно приложение на двата продукта. Въпреки това, не е необходимо коригиране дозата на ацикловир, поради неговия широк терапевтичен индекс.

Експериментално изследване при петима пациенти от мъжки пол показва, че при едновременно лечение на теофилин с ацикловир, AUC на общия приложен теофилин се увеличава с приблизително 50%. При съпътстваща терапия с ацикловир се препоръчва да се измерват плазмените концентрации на теофилин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ацикловир трябва да се прилага по време на бременност само когато потенциалната полза превишава възможните рискове.

В пост-маркетинговия регистър на случаите на бременност има данни от проследяване на бременни жени, третирани с различни форми ацикловир. Регистрираните данни не показват повишаване в броя на вродените дефекти при деца на майки, лекувани с ацикловир, в сравнение с общата популация, като вродените дефекти не показват особеност или последователен модел, за да се предположи обща причина. Според данни от международно приетите стандартни тестове, при системно прилагане на ацикловир, не се установяват ембриотоксични или тератогенни ефекти при проучвания, проведени върху зайци, плъхове или мишки.

В проведено нестандартно изпитване върху плъхове се установяват фетални аномалии, само след подкожно прилагане на много високи, токсични за майката дози. Значението на тези открития за клиничната практика не е изяснено.

Кърмене

След перорално приложение на 200 mg ацикловир петкратно дневно е установена концентрация в кърмата, която надвишава от 0,6 до 4,1 пъти тази в плазмата. По този начин, при кърмене детето може да приеме с млякото ацикловир в дози до 0,3 mg/kg в денонощие. Поради това продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се преценява способността за шофиране или работа с машини, трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и възможните нежелани лекарствени реакции.

Не са провеждани проучвания за изследване на ефекта на ацикловир върху способността за шофиране и работа с машини. В допълнение нежеланият ефект върху тези дейности не може да бъде предвиден от фармакологичните данни за лекарственото вещество.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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



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.: 02 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и прояви:

Ацикловир се резорбира частично в гастро-интестиналния тракт. При предозиране с еднократен прием на дози до 20 g ацикловир не са установени токсични ефекти. Случайно, повтарящо се предозиране в продължение на няколко дни води до прояви на нежелани ефекти от страна на храносмилателната система (гадене и повръщане) и от страна на нервната система (главоболие и обърканост).

При предозиране след парентерално приложение на продукта може да настъпи повишаване на серумния креатинин и уреята с последващо развитие на бъбречна недостатъчност и прояви от страна на нервната система (обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома).

Лечение:

Необходимо е наблюдение на пациентите за прояви на токсичност. Хемодиализата значително допринася за отстраняване на ацикловир от кръвта и затова трябва да се обсъди като терапевтичен метод при симптоматично предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение, антивирсни продукти за системно приложение, АТС код: J05A B 01

Ацикловир е синтетичен пуринов нуклеозиден аналог с противовирусна активност в условия *in vitro* и *in vivo* върху човешките вируси на Herpes simplex (подтипове HSV-1 и HSV-2), Varicella zoster вирус (VZV), вирусът на Epstein-Barr (EBV) и цитомегаловируса (CMV).

Механизъм на действие

Инхибиторната активност на ацикловир спрямо HSV-1, HSV-1, VZV и EBV е високо селективна. Ензимът тимидилат-киназа (ТК) при здрави, неинфектирани клетки не използва ефективно ацикловир като субстрат. В резултат на това токсичността на медикамента 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Продължителното или повторно приложение на ацикловир при пациенти с тежък имуноен дефицит може да доведе до селектиране на вирусни щамове с намалена чувствителност, които могат да не отговорят на продължаващо лечение с ацикловир. При повечето от изолираните при клинични случаи вируси с намалена чувствителност се установява относително високо ниво на съдържанието на вирусна ТК. Съобщава се и за щамове с променена вирусна ТК.



Следната терминология е възприета при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: 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 ($< 1/10\ 000$).

Честота	Симптоми
Нарушения на кръвта и лимфната система Много редки	Анемия, тромбоцитопения, левкопения)
Нарушения на имунната система Редки	Анафилаксия
Психични нарушения и нарушения на нервната система Чести Много редки	Главоболие, замаяност Възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични реакции, гърчове, сомнолентност, енцефалопатия, кома Тези събития обикновено са обратими и са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане и други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Редки	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения Чести	Гадене, повръщане, диария, болки в областта на корема
Хепато-билиарни нарушения Редки Много редки	Обратимо повишаване на стойностите на билирубина и на чернодробните ензими Хепатит, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести Нечести Редки	Сърбеж, обриви (включително фоточувствителност) Уртикария, ускорен дифузен косопад Този вид косопад се свързва с широк спектър болестни процеси и лекарства, връзката с приема на ацикловир е несигурна Ангиодем
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Редки Много редки	Повишаване на серумните стойности на урея и креатинин Остра бъбречна недостатъчност, болка в областта на бъбреците Тази болка може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести	Умора, повишена температура



полимераза. При условия *in vitro*, при приложение на ацикловир срещу HSV, също може да се получи развитие на вирусни щамове с намалена чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към ацикловир, определена при условия *in vitro* и клиничния отговор спрямо терапията с лекарствения продукт.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ацикловир се абсорбира само частично в червата. След прием на дози от 200 mg на интервал от 4 часа, средните стабилни максимални плазмени концентрации (C_{ssmax}) са 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), като съответните стабилни най-ниски плазмени концентрации (C_{ssmin}) са 1,8 μmol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Концентрациите C_{ssmax} след прием на дози от 400 mg и 800 mg на 4 часа, са съответно 5,3 μmol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) и 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$). Съответните нива на C_{ssmin} са 2,7 μmol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) и 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Биотрансформация, разпределение и 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 продукта 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 клинично значим метаболит на ацикловир е 9-карбоксиметоксиметил-гуанин. Той представлява около 10-15% от приетата доза, която се открива с урината. Когато се приложи 1 час след прием на 1 g пробенецид, плазменият полуживот и площта под кривата плазмена концентрация/време на ацикловир се повишават съответно с около 18% и 40%.

При възрастни, след инфузия в продължение на 1 час на дози от 2,5 mg/kg, 5 mg/kg и 10 mg/kg, средните C_{ssmax} концентрации са съответно 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) и 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). След период от 7 часа, съответните C_{ssmin} концентрации са 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) и 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Подобни средни концентрации C_{ssmax} и C_{ssmin} при деца на възраст над 1 година се установяват при преминаване от доза 250 mg/m² към 5 mg/kg, също така от доза 500 mg/m² към 10 mg/kg. При новородени и деца на възраст до 3 месеца, при инфузия на ацикловир в дози от 10 mg/kg за над 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на C_{ssmax} 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) и C_{ssmin} 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). При отделна група новородени, лекувани с 15 mg/kg на всеки 8 часа се наблюдава приблизително пропорционално повишаване на дозата с C_{max} - 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) и на C_{min} - 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

При тези пациенти терминалният плазмен полуживот е 3,8 часа. При пациенти в старческа възраст общият телесен клирънс намалява с възрастта, което се свързва с понижаването на креатининовия клирънс. Въпреки това има незначителна промяна в плазмения полуживот. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност средният плазмен полуживот е 19,5 часа. По време на хемодиализа средният плазмен полуживот на ацикловир е около 5,7 часа. Плазмените концентрации на ацикловир по време на диализа спадат приблизително с 60%. 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. В едно клинично изпитване, в което на жени с болестно затлъстяване (n=7) е прилаган ацикловир интравенозно на база на тяхното телесно тегло, установените плазмени концентрации са били около два пъти по-високи в сравнение с тези при пациентки с нормална телесна маса (n=5), съответстващо на разликите в телесната маса между двете групи.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Резултатите от голям брой проучвания за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват



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.

Тератогенност:

Според данни от международно приетите стандартни тестове, при системно прилагане на ацикловир, не се установяват ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове или мишки.

Фетални аномалии са установени в проведени нестандартни изпитвания при плъхове, само след прилагане на много високи, токсични за майката дози, подкожно. Връзката на тези открития с клиничната практика не е установена.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Натриев нищестен гликолат
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Ацикловир Актавис таблетки 200 mg по 10 броя в блистер, 1, 2, 3 и 10 блистера в картонена кутия.

Ацикловир Актавис таблетки 400 mg по 10 броя в блистер, 1, 3 и 10 блистера в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Актавис” ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София,
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ацикловир Актавис таблетки 200 mg - рег. № 9900316
Ацикловир Актавис таблетки 400 mg - рег. № 9900317

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

Дата на първо разрешаване: 04.02.2005 г.
Дата на последно подновяване: 24.06.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2014 г.

