

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр. 1 от 9

## 1. Търговско име на лекарствения продукт

Acic® 200


/Ацик/

## 2. Количествен и качествен състав

1 таблетка съдържа 200 mg aciclovir.

## 3. Лекарствена форма

Таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0369/02.08.07 Подпис:
2/26.06.07	

## 4. Клинични данни

### 4.1. Показания

Лечение на първични и рецидивиращи инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus тип 1 и тип 2.

Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет.

Профилактика на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus, при имунокомпрометирани пациенти.

Лечение на Varicella и Herpes Zoster, причинени от Varicella Zoster Virus.

Лечение при тежък имуноен дефицит, главно при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (брой на CD4<sup>+</sup> клетки под 200/mm<sup>3</sup>, включително болни със СПИН или тежък СПИН-свързан комплекс) или след костно-мозъчна трансплантация.

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Възрастни

#### Лечение на инфекции с Herpes Simplex Virus

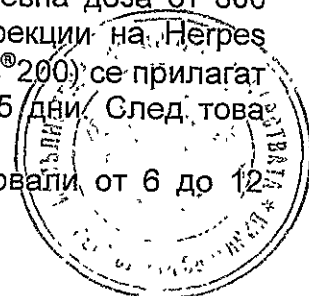
Еднократната доза е 200 mg aciclovir (съответстваща на 1 таблетка от Acic®200) 5 пъти дневно през интервали от 4 часа. Лечението трябва да продължи 5 дни, но при тежки първични инфекции може да бъде продължено. При пациенти с тежък имуноен дефицит (напр. след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена резорбция на червата, дозата може да бъде удвоена до 400 mg или алтернативно да се обсъди i.v. приложение. Лечението трябва да започне, колкото е възможно по-рано след началото на инфекцията.

#### Профилактика при пациенти със запазен имунитет

Имунологично здрави пациенти получават еднократна доза от 200 mg aciclovir (съответстваща на 1 таблетка от Acic®200) 4 пъти дневно през интервали от 6 часа, съответно 400 mg aciclovir (съответстващи на 2 таблетки от Acic®200) могат да бъдат приложени b.i.d. през интервали от 12 часа между приемите. В отделни случаи също може да бъде достигната ефективна профилактика с дози от 3 x 200 mg aciclovir (съответстващи на 1 таблетка от Acic® три пъти дневно през интервали от 8 часа или 2 x 200 mg aciclovir дневно през интервали от 12 часа.

Ако възникне повторна инфекция, независимо от общата дневна доза от 800 mg, както и при случаи на определена дозировка при инфекции на Herpes simplex - 200 mg aciclovir (съответстващи на 1 таблетка от Acic®200) се прилагат през деня през 4-часови интервали от време за период от 5 дни. След това горесломенатата дозировка трябва да се повтори.

Терапията трябва да бъде прекъсвана периодично на интервали от 6 до 12 месеца с оглед възможни промени в развитието на болестта.



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр 2 от 9

## Профилактика на инфекции, причинени от Herpes Simplex Virus при имунокомпрометирани пациенти

Еднократна доза - 200 mg aciclovir за профилактика (съответстващи на 1 таблетка от Acic®200) 4 пъти дневно през интервали от 6 часа.

## Лечение на Varicella и Herpes Zoster, причинени от Varicella Zoster Virus

За лечението на Varicella и H. Zoster инфекции, трябва да се приемат 800 mg Aciclovir 5 пъти дневно през 4 часови интервали. Лечението трябва да продължи 7 дни. Ранното започване на лечение с Aciclovir при Herpes zoster води до успешно повлияване на болката и може да редуцира честотата на поява на постхерпесната невралгия.

При пациенти с тежък имунен дефицит - трябва да се обсъди i.v. приложение.

## Лечение на пациенти с тежък имунен дефицит

800 mg Aciclovir 4 пъти дневно на 6 часа.

Тежко имуносупресирани пациенти, напр. след органна трансплантация или при пациенти с нарушена чревна резорбция - единична доза от 400 mg aciclovir, съответстваща на 2 таблетки от Acic®200, 4 пъти дневно през интервали от 6 часа.

При пациенти с нарушена чревна резорбция може да бъде приложена суха субстанция aciclovir като интравенозна инфузия.

Продължителността на профилактичното приложение зависи от времетраенето на рисковия период.

## Внимание

Описани са били случаи на резистентност при имуносупресивни пациенти. При такива пациенти трябва да бъде съобразена дозировката.

При пациенти с костно-мозъчна трансплантация това дозиране обикновено се предшества от i.v. приложение в продължение на 1 месец. Продължителността на лечение е 6 месеца.

## Деца

### Инфекции с Herpes Simplex Virus

Деца над 2 години приемат дозата за възрастни; деца под 2 години получават половината от дозата за възрастни.

## Пациенти с бъбречна недостатъчност

Вж. таблицата по-долу

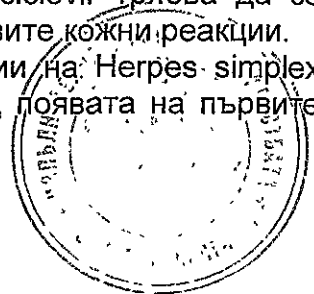
## *Начин и продължителност на приложение:*

Таблетките трябва да бъдат приемани с известно количество течност, за предпочитане след хранене.

Особено пациенти с нарушена бъбречна функция (което се среща по-често при пациенти в напреднала възраст) (виж "Противопоказания"), трябва да приемат по време на терапия необходимото количество течности.

За да се постигне най-добър резултат от лечението, aciclovir трябва да се приема колкото е възможно по-скоро след появата на първите кожни реакции.

Особено важно е при случаи на рецидивирани инфекции на Herpes simplex aciclovir да се приема колкото е възможно по-скоро след появата на първите



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр 3 от 9

симптоми на повторното заболяване (напр. сърбеж, усещане за напрежение, първи мехурчета).

## Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Серумен креатинин (µmol/l/mg/dl)		Дозировка – Еднократна доза
	Жени	Мъже	
< 10	> 550/ > 6.22	> 750/ > 8.48	200 mg aciclovir, съответстваща на 1 таблетка Acic®200 2 пъти дневно през 12 часа
10-25 ml/min			800 mg 3 пъти дневно през 8 часов интервал

### 4.3. Противопоказания

Acic®200 не трябва да се прилага при свръхчувствителност към продукти, съдържащи aciclovir, някое от помощните вещества или свръхчувствителност към valaciclovir.

Тъй като няма данни за профилактично лечение с aciclovir при пациенти с нарушена бъбречна функция или анурия, aciclovir не трябва да се прилага при такива състояния.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Необходимо е поддържане на подходяща хидратация при пациенти, приемащи високи перорални дози aciclovir.

### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Пробенацид намалява бъбречната екскреция на aciclovir с около 30%, което може да доведе до покачване на AUC на aciclovir.

Описани са и взаимодействия с cimetidine, тъй като се елиминира главно с урината, чрез активна бъбречна тубулна секреция и води до повишаване на плазмената концентрация на aciclovir.

### 4.6. Бременност и кърмене

Ако е наложително лечение с продукта по време на бременност, трябва да бъде преценено внимателно съотношението полза/риск. След приложение на продукти, съдържащи aciclovir, той е бил открит в майчиното мляко. Поради това, по време на лечение с продукта майката не трябва да кърми.

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

Няма данни за нарушена способност за шофиране или работа с машини по време на лечение с Acic® 200.

### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

#### Кожа

Рядко се наблюдават кожни обриви, които изчезват след прекъсване приёма на продукта.



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр. 4 от 9

## Реакции на свръхчувствителност

Фоточувствителност, уртикария, сърбеж и рядко анафилактични реакции, диспнея и ангиоедем.

## Гастроинтестинален тракт

Рядко се съобщават гастроинтестинални оплаквания като гадене, диария, повръщане и болки в корема.

## Нервна система

Рядко се наблюдават неврологични симптоми - главно под формата на халюцинации, умора, замаяване и състояния на объркване. Тези реакции изчезват след прекъсване на приема на aciclovir и обикновено се появяват при пациенти с нарушена бъбречна функция или други заболявания, които създават благоприятни условия за появата им.

Рядко са наблюдавани изтощение, главоболие, умора и безсъние.

В отделни случаи са съобщени прояви на деперсонализация, които изчезват след прекъсване приема на aciclovir.

Симптоми на обратими конвулсии и психози са наблюдавани във връзка с интравенозна инфузия на aciclovir при усложнена клинична ситуация.

## Лабораторни параметри

В редки случаи са съобщавани временно покачване на концентрацията на билирубина, чернодробните ензими, серумната урея и креатинин, както и лек спад в хематологичните параметри - анемия, левкопения и тромбоцитопения.

## Други

Рядко са съобщавани засилено изтъняване на косъма (напр. дифузен косопад), но не е била доказана ясна връзка с приема на aciclovir.

В редки случаи са съобщавани също затруднения в дишането

## **4.9. Предозиране**

Aciclovir се резорбира само частично от гастроинтестиналния тракт (виж т.5.2 "Фармакокинетични свойства"). Въз основа на опита досега, не се очакват сериозни симптоми на интоксикация след прием на перорална доза до 5 g aciclovir наведнъж. Повтарящо се перорално приложение на по-високи дози води до нежелани лекарствени реакции от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане) и на ЦНС (главоболие, обърканост). Поради това пациентът трябва да бъде непосредствено мониториран, ако приема дози, по-високи от 5 g aciclovir. След интравенозно приложение на по-високи дози aciclovir са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции от страна на ЦНС - обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци, кома. Aciclovir се хемодиализира.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: гуанозинов аналог; виростатик; инхибитор на вирусната ДНК-полимераза

Aciclovir е фармакологично неактивна субстанция, която става виростатичен агент след пенетриране в клетката, която е инфектирана с Herpes simplex вирус (HSV) или varicella zoster вирус (VZV). Активирането на aciclovir се катализира



след системно приложение от HSV- или VZV-тимидинкиназа, ензим, който е жизнено необходим на вирусите за тяхната репликация. Опростено може да се каже, че вирусът синтезира свой собствен виростатичен агент.

В детайли се наблюдават следните етапи:

1. Aciclovir преминава през инфектираните с херпес клетки с повишена честота.
2. Вирусната тимидинкиназа, намираща се в тези клетки, фосфорилира ацикловир до ацикловир монофосфат.
3. Клетъчните ензими конвертират ацикловир монофосфат в истински виростатичен агент, напр. ацикловир трифосфат.
4. Ацикловир трифосфат има 10-30 пъти по-силен афинитет към вирусната ДНК-полимераза, отколкото към клетъчната ДНК-полимераза и това селективно инхибира активността на вирусния ензим.
5. Вирусната ДНК-полимераза свързва ацикловир към вирусната ДНК, което води до образуване на верига в ДНК-синтезата.

Общо тези отделни етапи водят до много ефективна редукция на растежа на вируса.

При тест за редукция на плаката е потвърдено, че 0,1  $\mu\text{mol}$  aciclovir/l е необходим за инхибиране растежа на HSV-инфектираните вероклетки /клетъчна култура от бъбречен паренхим на африканска зелена маймуна/, докато 300  $\mu\text{mol}$  aciclovir/l са необходими за инхибиране растежа на неинфектирани клетки.

При тест за редукция на плаката е била измерена ED<sub>50</sub> инхибиторна концентрация от 0,1  $\mu\text{mol}$  aciclovir/l за HSV-инфектирани вероклетки /клетъчна култура от бъбречен паренхим на африканска зелена маймуна/; за сравнение измерената стойност на инхибиране на 0,1  $\mu\text{mol}$  aciclovir/l - ED<sub>50</sub> стойността от 300  $\mu\text{mol}$  aciclovir/l е била необходима за инхибиране растежа на неинфектираните вероклетъчни култури.

При неинфектирани клетъчни култури е необходима до 3000 пъти по-висока концентрация на ацикловир за съответното инхибиране.

## Спектър на действие in vitro

- *много чувствителни*

herpes simplex virus тип I и II

varicela zoster virus

- *чувствителни*

Epstein-Barr virus

- *частично чувствителни към резистентни*

цитомегаловирус

- *резистентни*

аденовируси

вируси на шарка

рибовируси

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

*Резорбция/Плазмена концентрация*



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр 6 от 9

Ацикловир се резорбира само частично от гастроинтестиналния тракт. Пиковите плазмени концентрации, определени при steady state след повторни перорални дози от 200 mg, 400 mg и 800 mg ацикловир и приложен на всеки 4 часа 5 пъти дневно са били средно  $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$  (200 mg),  $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$  (400 mg) и съответно  $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$  (800 mg). Тези стойности се достигат след около  $1,5 \pm 0,6$  часа. Съответстващите основни плазмени концентрации средно 4 часа след перорално приложение на ацикловир са били  $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$  (200 mg),  $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$  (400 mg) и съответно  $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$  (800 mg). Не е открит ацикловир в тялото 24 часа след прекъсване на лечението.

При имunosупресирани деца на възраст от 3-11 години, които са получили перорални дози от 400 mg ацикловир 5 пъти дневно, съответстващи на 300-650 mg aciclovir/m<sup>2</sup> област от телесната повърхност, са били открити средни пикови плазмени концентрации от 5,7 до 15,1  $\mu\text{mol/l}$ .

Измерени са били пикови плазмени концентрации от 17,3 и 8,6  $\mu\text{mol/l}$  при деца от 1-6 седмици след приложение на 600 mg aciclovir/m<sup>2</sup> област от телесната повърхност, приложен перорално през интервали от 6 часа. Биекспоненциалната кинетика на ацикловир дава възможност да се направи извода, че при високи концентрации ацикловир се приема от тъканите и органите и след това отново преминава в кръвта.

При възрастни обемът на разпределение при steady state е  $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$  и при новородени и малки деца до 3 месеца е  $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$ .

Протеинното свързване е между 9 и 33%.

## Разпределение в органите

Проучвания при животни са показали, че в сравнение със серумната концентрация, по-високи концентрации на ацикловир се достигат в червата, бъбреците, черния дроб и белите дробове и по-ниски концентрации - в мускулите, сърцето, мозъка, яйчниците и тестисите на животни.

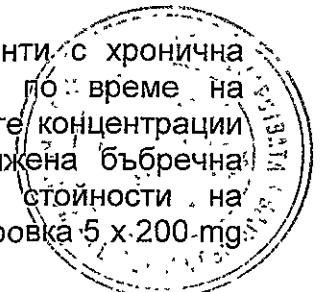
Постмортални проучвания при животни са показали, че ацикловир кумулира в слюнката, вагиналната секреция и във везикуларната течност на херпесните мехурчета, както и в някои органи. 50% от съответните серумни концентрации се достигат в цереброспиналната течност.

## Метаболизъм и елиминиране

При пациенти със здрави бъбреци, 62-91% от ацикловир се екскретира в непроменена форма и 10-15% като 9-карбоксиметокси метилгуанин през бъбреците. Плазменият полуживот ( $t_{1/2\beta}$ ) след интравенозно приложение на ацикловир при възрастни е  $2,87 \pm 0,76$  часа и  $4,1 \pm 1,2$  часа за новородени и деца до 3 месеца. Ацикловир преминава през гломерулна филтрация, както и тубулна секреция.

Ако ацикловир се дава 1 час след приложение на 1 g пробенецид, плазменият полуживот ( $t_{1/2\beta}$ ) е пролонгиран с 18 %, областта под кривата плазмена концентрация е увеличена с 40%. С бионаличност от около 20%, средно 80% от общата доза ацикловир се екскретира с фекалиите.

Средният плазмен полуживот е около 19,5 часа при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Основният плазмен полуживот по време на хемодиализа е 5,7 часа. По време на хемодиализа плазмените концентрации на ацикловир спадат средно с 60%. При пациенти с понижена бъбречна функция не съществува опасност от кумулиране при стойности на креатининовия клирънс по-малки от 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> при дозировка 5 x 200 mg.



aciclovir (отнася се за 10 дози). Независимо от това, лечението на инфекции с herpes simplex при пациенти с нарушена бъбречна функция не довежда до повишаване на плазмените концентрации на ацикловир - което е било изрично установено при интравенозно приложение на ацикловир - дозата трябва да бъде намалена на 400 mg aciclovir дневно за пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (виж т. 4.2 "Дозировка и начин на приложение")

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност:*

LD<sub>50</sub> не може да бъде определена при перорално приложение на ацикловир при мишки и плъхове, тъй като дози, по-високи от 10 g/kg телесно тегло при мишки и 20 g/kg телесно тегло при плъхове не могат да бъдат надвишавани поради физиологични причини и животните са останали живи при лечение с тези дози.

#### *Субакутна токсичност*

Мишки са получили перорални дози до 450 mg aciclovir/kg телесно тегло за период над 4 седмици. Всички животни са останали живи и не са показали аномалии.

#### *Хронична токсичност*

Приложени са дози до 450 mg aciclovir/kg телесно тегло/ден при мишки за период над 4 седмици. Всички животни са останали живи, не са наблюдавани малформации.

Кучета бигъл са получили перорални дози до 60 mg aciclovir/kg телесно тегло/ден при 12 месечно проучване. Тази доза се е характеризирала с по-висока честота на мукоидална диария и повръщане. Промени в лапите и падане на ноктите са били наблюдавани при няколко кучета, но те са били обратими. Други аномалии не са били наблюдавани.

Плъхове и мишки са получили дози до 450 mg aciclovir/kg телесно тегло/ден за 775 дни, при което не са били наблюдавани никакви промени.

#### *Туморогенен и мутагенен потенциал*

При следните тестове не са наблюдавани мутагенни ефекти:

Ames test със *S. typhimuricum*, мамалийни клетки (СНО клетки) и лимфомен тест при мишки (6-thioquanine, AA и ouabain резистентност) in vitro, доминантен летален тест in vivo при мишки (25 и 50 mg/kg телесно тегло i.p.) и с лимфоцити от пациенти, които са получили 3 x 5 mg/kg телесно тегло/ден i.v. за 5 дни или 5 x 200 mg aciclovir/ден перорални дози за 5 дни.

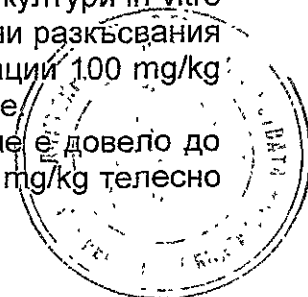
Наблюдавани са мутагенни ефекти при следните тестове, при които са били използвани високи и частично цитотоксични концентрации на ацикловир:

Лимфомни клетки на мишки към тимидинкиназия (ТК) локус

Поради специфичността на ТК-локуса и активирането на ацикловир е възможно да възникнат разклонения в резултат на хромозомна алтерация и селекция.

Наблюдават се хромозомни разкъсвания в човешки лимфоцитни култури in vitro при дози от 550 µmol/l. In vivo проучвания са показали хромозомни разкъсвания само в клетки на костен мозък на женски плъхове при концентрации 100 mg/kg телесно тегло i.v.; този ефект не е наблюдаван при мъжки плъхове.

Интраперитонеалното приложение на 100 mg/kg телесно тегло не е довело до хромозомни промени при китайски хамстери, докато дози от 500 mg/kg телесно



тегло са довели до такива и тази концентрация е била свързана също с обща токсичност. Дози от 50 mg/kg телесно тегло i.v. не са довели до хромозомни разкъсвания при плъхове и китайски хамстери, съответстващи на "ниво без ефект" от около 200 µmol/l.

Проучвания на гонадната концентрация на ацикловир след интравенозно приложение при мъжки и женски плъхове са показали тъканни концентрации от 1/3 от "нивото без ефект" при женски плъхове и по-малко от 1/10 от "нивото без ефект" при мъжки плъхове.

Няма основание за определяне стойността на прага за възможни мутагенни ефекти на ацикловир, тъй като достигането на такава стойност може да бъде изключено дори при приложена максималната перорална доза от 5 x 800 mg aciclovir. Това показва, че не съществува мутагенен риск.

При тест за трансформация с фибробласти на мишки и концентрация от 220 µmol/l aciclovir се е променило поведението при растеж на монослойни клетъчни култури (тип III foci).

Продължителни проучвания (2 години) при плъхове и мишки са показали, че ацикловир няма канцерогенен потенциал.

## *Репродуктивна токсичност*

### 1. Тератогенен ефект/Ембриотоксичност

Не са били наблюдавани токсични за майката ефекти и аномалии в развитието или малформации във фетусите на млади плъхове, които са получили субкутанни дози до 25 mg aciclovir/kg телесно тегло b.i.d. по време на фазата на органогенеза между 7 и 17 ден или респективно 6 и 15 ден от гестацията. Не са били наблюдавани токсични за майката ефекти и нежелани реакции при развитието на ембрионите или фетусите след интравенозно или субкутанно приложение на дози до 25 mg aciclovir/kg телесно тегло b.i.d. при зайци между 6-ия и 18 ден от гестацията (фаза на органогенеза).

Независимо от това гореспоменатите стандартни тестове не са показали ембриотоксични или тератогенни ефекти на ацикловир, фетални малформации (анопталмия и деформации на опашките) са били наблюдавани на 10 ден от гестацията (по време на органогенезата) при по-нататъшно проучване, при което ацикловир е бил приложен субкутанно на плъхове при доза от 3 x 100 mg aciclovir/kg телесно тегло. Токсични ефекти за майката (нефротоксичност) са били наблюдавани при гореспоменатата доза. Плазмените концентрации при женските животни са били 43-58 пъти, 67-90 пъти и 153-167 пъти по-високи от основните плазмени концентрации на ацикловир при steady state при хора след многократни дози от 800 mg, 400 mg и респективно 200 mg (приложени 5 пъти дневно на всеки 4 часа), така че клиничната значимост на тези експериментални находки е под въпрос.

### 2. Фертилитет

Нежеланите ефекти - по-голямата част от които са обратими, върху сперматогенезата при плъхове и кучета бигълс, са били наблюдавани само при дози ацикловир, които са били значително над нормалните терапевтични дози. Експерименти, обхванали над две генерации мишки, които са получили перорални дози до 450 mg aciclovir/kg телесно тегло/ден, не са показали ефекти върху фертилитета.

Няма данни за влияние върху фертилитета при жени при перорално приложение на ацикловир.





# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acic® 200

стр. 9 от 9

При мъже перорално приложеният ацикловир не оказва влияние върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate  
Cellulose microcristalline  
Sodium starch glycollate (Type A)  
Copolyvidone  
Magnesium stearate

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

Срокът на годност на лекарствения продукт е 4 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Няма специални условия за съхранение.

### 6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка, съдържаща 25 и 100 таблетки.

### 6.6. Препоръки при употреба

Няма специални инструкции за употреба.

## 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Hexal AG  
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen  
Germany

## 8. Регистрационен номер в регистъра

20020356

## 9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

13.05.2002

## 10. Дата на актуализация на текста

Юни 2001

