

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### ACICLOVIR ACTAVIS АЦИКЛОВИР АКТАВИС

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aciclovir Actavis 200 mg tablets  
Ацикловир Актавис 200 mg таблетки

Aciclovir Actavis 400 mg tablets  
Ацикловир Актавис 400 mg таблетки

|                                                  |                       |
|--------------------------------------------------|-----------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА              |                       |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                       |
| Към Рег. №                                       | 9900316 / 17          |
| Разрешение №                                     | 16917-8, 29. 02. 2012 |
| Одобрение №                                      |                       |

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ацикловир Актавис 200 mg таблетки  
Активно вещество в една таблетка: ацикловир (*aciclovir*) 200 mg.

Ацикловир Актавис 400 mg таблетки  
Активно вещество в една таблетка: ацикловир (*aciclovir*) 400 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

*Описание:*

Ацикловир Актавис 200 mg таблетки – кръгли двойно изпъкнали таблетки, диаметър 9 mm с бял до почти бял цвят.

Ацикловир Актавис 400 mg таблетки – кръгли плоски таблетки с делителна черта от едната страна, с диаметър 13 mm, с бял до почти бял цвят.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

- Лечение на първични и рецидивиращи инфекции, причинени от Herpes simplex вирус тип 1 и тип 2 (HSV-1 и HSV-2);
- Защита от рецидив на инфекции, предизвикани от Herpes simplex вирус при пациенти със запазен имунитет;
- Профилактика на херпес вирусни инфекции, предизвикани от Herpes simplex вирус при имунокомпрометирани пациенти;
- Лечение на варицела и Herpes zoster, причинени от Varicella zoster вирус (VZV);
- Лечение на HSV-1 и HSV-2, VZV инфекции при пациенти с тежък имунен дефицит като пациенти с напреднала HIV инфекция или след костномозъчна трансплантация.

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение

**Възрастни**

Лечение на херпес симплекс инфекции



- Лечение на херпес симплекс инфекции - 200 mg 5 пъти дневно на интервал от четири часа (пропуска се нощната доза). Продължителността на лечението е пет дни, като при тежки инфекции то съответно може да бъде продължено;
- 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 поява на първите лезии.

Потискане на рецидиви при херпес симплекс инфекции при пациенти със запазен имунитет  
Дневна доза 800 mg, приета като равномерни еднократни дози през 6 часов интервал.

Възможно е и прилагането на еднократна доза от 400 mg, прилагана двукратно през 12-часов интервал.

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 200 mg ацикловир 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)

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 и профилактика на херпес симплекс инфекция при имунокомпрометирани пациенти

Лекарствената форма (таблетки) е неподходяща за деца под 6 години.

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

Лечение на варицела

Деца над 6 годишна възраст – 800 mg ацикловир четири пъти дневно.

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

## **Пациенти в напреднала възраст**

Възможността за нарушения в бъбречната функция при тази категория лица трябва да бъде взета пред вид и дозировката да бъде съобразена съответно. Трябва да бъде поддържана адекватна хидратация при лица в напреднала възраст, приемащи високи перорални дози ацикловир.

## **Пациенти с бъбречни нарушения**





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  $< 10 \text{ ml/min}$ ) се препоръчва доза 200 mg ацикловир два пъти дневно през 12 часови интервали.

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

#### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ацикловир, валацикловир или към някое от помощните вещества на продукта.

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

Ацикловир се елиминира посредством бъбреците, поради което дозата трябва да бъде съответно коригирана при пациенти с бъбречни нарушения. При възрастни лица трябва да се има предвид възможността да е налице намаляване на бъбречната функция, поради което също е необходимо при тази група пациенти дозата да бъде съответно съобразена. При възрастните пациенти и при 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 приустановяване на лечението.

Особено внимание трябва да се обърне за поддържане на адекватна хидратация при пациенти, лекувани с високи дози ацикловир.

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 (виж т. 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 за ацикловир по този механизъм и намаляват неговия бъбречен клирънс.

Подобно повишаване стойностите на този показател 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.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Ефекти върху фертилитета

Вижте данните от клинични изпитвания представени в т. 5.3.

##### 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 сходство или особеност, предполагаща обща причина.

#### **Кърмене**

След перорално приложение на ацикловир в доза 200 mg 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.

Следната терминология е възприета при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  to  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ).

Поради естеството на наблюдаваните нежелани реакции, не е възможно да се определи недвусмислено кои реакции са свързани с приложението на медикамента и кои са свързани със заболяването. Данните от спонтанни съобщения са използвани като основа за определяне честотата на нежеланите реакции, наблюдавани в пост-маркетинговия период.

| Честота                                                                           | Симптоми                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b><br>Нечести                          | Анемия, тромбоцитопения, левкопения                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Нарушения на имунната система</b><br>Редки                                     | Анафилактични реакции                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Психични нарушения и нарушения на нервната система</b><br>Чести<br>Много редки | Главоболіе, замаяност<br>Възбуда, обърканост, тремор, атаксия, дизартрия, тремор, халюцинации, психотични реакции, гърчове, сомнолентност, енцефалопатия, кома<br>Обикновено са обратими и са съобщавани при пациенти с бъбречно увреждане и други предразполагащи фактори |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b><br>Редки                    | Диспнея                                                                                                                                                                                                                                                                    |





|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b><br>Чести                                          | Гадене, повръщане, диария, коремни болки                                                                                                                                                                                  |
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b><br>Редки<br><br>Много редки                       | Обратимо повишаване на стойностите на билирубина и на чернодробните ензими<br>Хепатит, жълтеница                                                                                                                          |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b><br>Чести<br><br>Нечести<br><br>Редки | Сърбеж, обриви (включително фоточувствителност)<br>Уртикария, ускорен дифузен косопад<br>Този вид косопад се свързва с широк спектър болестни процеси и лекарства, връзката с приема на ацикловир е несигурна<br>Ангиодем |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b><br>Редки<br><br>Много редки       | Повишаване на серумните стойности на урея и креатинин<br>Остра бъбречна недостатъчност, болка в областта на бъбреците<br>Тази болка може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност                                       |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b><br>Чести                   | Умора, повишена температура                                                                                                                                                                                               |

#### 4.9. Предозиране

##### Симптоми и прояви:

Ацикловир се резорбира непълно в гастро-интестиналния тракт. При 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, антивирусни 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).



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.

Продължителното или повторно приложение на ацикловир при пациенти с тежък имунен 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 намаляване на съдържанието на вирусна ТК. Съобщава се и за 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 намалена чувствителност. Не е установена връзката между чувствителността на HSV към ацикловир, определена при условия *in vitro* и клиничния отговор спрямо терапията с медикамента.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

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

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  $\mu\text{mol}$  (5,1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43,6  $\mu\text{mol}$  (9,8  $\mu\text{g/ml}$ ) и 92  $\mu\text{mol}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}$ ). След период от 7 часа, съответните  $C_{ssmin}$  концентрации са 2,2  $\mu\text{mol}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) и 10,2  $\mu\text{mol}$  (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/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 над 1 час, на интервал от 8 часа, се установяват стойности на  $C_{ssmax}$  61,2  $\mu\text{mol}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) и  $C_{ssmin}$  10,1  $\mu\text{mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

При тези пациенти плазменият полуживот е 3,8 часа. При пациенти в напреднала 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, 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.

#### *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

Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат  
Повидон  
Магнезиев стеарат

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

2 (две) години.

### 6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C.

### 6.5. Данни за 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.

**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**

04.02.2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юни 2011 г.

