

ОДОБРЕН  
ДАТА 6071/28.10.09  
квм РЧ № 2741/05.08.08.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. Име на лекарствения продукт**

Aciclovir AL  
800 mg tablets  
Ацикловир АЛ  
800 mg таблетки

**2. Количествен и качествен състав**

Активно вещество: Ацикловир  
1 таблетка съдържа: 800 mg ацикловир

**3. Лекарствена форма**

Таблетки

**4. Клинични данни**

**4.1. Терапевтични показания**

- Herpes zoster

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

*Възрастни:*

Херпес зостер

800 mg ацикловир (1 таблетка Ацикловир АЛ) 5 пъти дневно на всеки 4 часа за 5-7 дни.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

При отклонения в бъбречната функция, особено при пациенти в напреднала възраст трябва да се приема адекватно количество течности при употреба на таблетки Ацикловир АЛ. При пациенти с бъбречна недостатъчност са адекватни ниски дози ацикловир (виж по-долу).

Херпес зостер:

Креатининов клирънс (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	25-10
Серумен креатинин (μmol/l или mg/dl):	
жени	280-550
	3.17-6.22
мъже	370-750
	4.18-8.45

Единични дози:

800 mg ацикловир (1 таблетка Ацикловир АЛ) 3 пъти дневно на всеки 8 часа.

Креатининов клирънс (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<10
Серумен креатинин (μmol/l или mg/dl):	
жени	>550



	>6.22
мъже	>750
	>8.48

Единични дози:

800 mg ацикловир (1 таблетка Ацикловир АЛ) 2 пъти дневно на всеки 12 часа.

#### Начин на приложение и продължителност на лечението

Таблетките трябва да се приемат с течности, ако е възможно след хранене.

По време на лечението с ацикловир трябва да се осигури приемане на адекватно количество течности, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, каквито са преобладаващата част от пациентите в напреднала възраст.

Продължителността на лечението на херпес зостер е от 5 до 7 дни.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към ацикловир.

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

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.

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

Не са били наблюдавани значими взаимодействия. 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 обаче адаптиране на дозировката поради широкия терапевтичен индекс на ацикловир. Циметидин и Пробенецид намаляват бъбречната екскреция на ацикловир с около 20 и 30% съответно, което може да доведе до удължено време на полуелиминиране. Не е наблюдавано значимо увеличаване на токсичността при пациенти подложени на антиретровирусна, перорална терапия (Зидовудин) при едновременното приложение на ацикловир.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Внимателно трябва да се прецени съотношението между очакваната полза и потенциалния риск при бременни жени, при които лечението с ацикловир е необходимо. Ацикловир е открит в майчината кърма след приемане на таблетки ацикловир. По тази причина докато се приемат таблетки ацикловир кърменето трябва да се преустанови.

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

Няма описани досега.

#### **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.

**Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:**

Редки: Диспнея.

**Стомашно-чревни нарушения:**

Чести: Гадене, повръщане, диария, коремна болка.

**Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения:**

Редки: Обратимо покачване на стойностите на билирубина и чернодробните ензими

Много редки: Хепатит.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Чести: 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.

#### 4.9. Предозиране

*а) Симптоми на предозиране*

Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт (виж Бионаличност). Опитът до момента показва, че еднократни перорални дози до 5 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 от 5 g ацикловир, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за наличие на белези и симптоми на интоксикация. Предписана по невнимание интравенозна доза от 80 mg/kg не е предизвикала нежелани лекарствени реакции.

*б) Терапевтични мерки при предозиране*

Ацикловир може да се отстрани чрез хемодиализа.

#### 5. Фармакологични данни.



### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Антивирусни средства за системна употреба. Антивирусни средства с директно действие. Нуклеозидни и нуклеотидни с изкл. на обратими транскриптазни инхибитори

**АТС код:** J05AB01

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).

В редукиционния тест върху плака инхибиторният ефект ED<sub>50</sub> се достига с 0,1 µmol/l ацикловир за HSV инфектирани Vero-клетки /клетъчни култури от бъбречен паренхим на зелени африкански маймуни/ срещу 300 µmol/l ацикловир за неинфектирани Vero-клетки. Терапевтичният индекс, определен в клетъчни култури, има стойност до 3000.

#### Спектър на действие ин витро

Много чувствителни:

Herpes simplex Virus тип 1 и 2, Varicella-zoster Virus

Чувствителни:

Epstein-Barr virus

Частично чувствителни до резистентни:

Cytomegalovirus

Резистентни:

RNA viruses, Adenoviruses, Poxviruses

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция, плазмени стойности



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.

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

Биекспоненциалната кинетика на ацикловир показва, че лекарството достига високи концентрации в тъканите и органите и се елиминира от тях бавно.

Обемът на разпределение при стационарно състояние е  $50 \pm 8.7 \text{ l/1.73 m}^2$  при възрастни и  $28 \pm 9.3 \text{ l/1.73 m}^2$  при новородени и бебета до 3 месеца. Протеиновото свързване варира от 9 до 33%.

#### Разпределение в органите

Проучвания върху животни показват, че концентрациите на ацикловир в черва, бъбреци, черен дроб, бели дробове са по-високи, а в мускули, сърце, мозък, яйчници и тестиси са по-ниски в сравнение със съответната серумна концентрация на ацикловир.

Изследвания post-mortem при хора показват акумулиране на ацикловир в слюнката, вагиналният секрет, течността в херпесните мехурчета и други органи. В ликвора се достига 50% от съответната серумна концентрация на ацикловир.

#### Метаболизъм 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  $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , 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  $\leq 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (виж Дозирание).

#### **Бионаличност**

Бионаличността при перорален прием на ацикловир е 20% от приетата доза.

През 1992 е проведено проучване за биеквивалентност върху 20 здрави доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:



	Тест продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$1.21 \pm 0.42$	$1.17 \pm 0.47$
Време на достигане на максимална серумна концентрацията $t_{max}$ [h]	$1.95 \pm 0.74$	$1.68 \pm 0.29$
Площ под кривата серумна концентрация/време $AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ )	$8.02 \pm 3.38$	$7.94 \pm 3.36$

Mean  $\pm$  2 SDs

Сравнение на кривите средна плазмена концентрация/време на тест и референтен продукт:

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### а) Остра токсичност

Пероралната  $LD_{50}$  на ацикловир при мишки и плъхове не може да се определи, тъй като дози, повисоки от 10g/kg (мишки) или 20g/kg (плъхове), не могат да се превишават по физиологични причини и животните преживяват при това дозиране.

#### б) Хронична токсичност

Мишки са третирани с 450 mg/kg ацикловир на ден перорално за 4 седмици. Всички животни остават живи и не показват абнормални отклонения.

Кучета от породата бийгъл са третирани с 60 mg/kg ацикловир на ден в продължение на 12 месеца. При тази дозировка се наблюдава увеличение на случаите на слuzеста диария и повръщане. При някои от кучетата са наблюдавани изменения на лапите и падане на ноктите. Тези промени са обратими. Други отклонения не са установени.

Плъхове и мишки са третирани с до 450 mg/kg ацикловир на ден за 775 последователни дни, но изменения не са наблюдавани.

#### в) Мутагенен и туморогенен потенциал

Ацикловир не предизвиква никакви мутагенни ефекти в следните тестове:

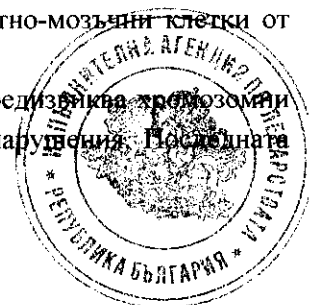
Ames тест със *Salmonella typhimurium*, тестове с клетки от бозайници (СНО) и миши лимфоми (резистентност към 6-тиогуанин, АА и убаин) *in vitro*, доминантен летален анализ при мишки *in vivo* (25 и 50 mg/kg *i.p.*) и лимфоцити на пациенти, третирани с 5 mg/kg *i.v* 3 пъти дневно или 200 mg перорално ацикловир 5 пъти дневно за 5 дни.

Високи и отчасти цитотоксични концентрации на ацикловир предизвикват мутагенни ефекти при следните тестове:

Клетки от лимфома на мишки - на тимидин-киназен locus (Т/К  $\pm$ ). Тъй като ТК локуса играе специална роля при активирането на ацикловир, клонирането може да се дължи на хромозомни отклонения (аберации) или селекция.

*In vitro* човешки лимфоцитни култури показват хромозомни отклонения само при концентрация 550  $\mu\text{mol/l}$ . *In vivo* хромозомни отклонения се наблюдават само при костно-мозъчни клетки от женски плъхове (но не и от мъжки плъхове) при 100 mg/kg *i.v*.

Интраперитониално прилагане на 100 mg/kg при китайски хамстери не предизвиква хромозомни нарушения, докато прилагането на 500 mg/kg предизвиква хромозомни нарушения.



доза се свързва с обща токсичност. Прилагането на 50 mg/kg i.v (еквивалентно на около 200  $\mu\text{mol/l}$ ) не предизвиква хромозомни отклонения нито при плъхове, нито при китайски хамстери.

Проучвания за концентрацията на ацикловир в гонадите след интравенозно приложение върху мъжки и женски плъхове са показали, че тъканните концентрации са били 1/3 от неефективната доза при женските и по-малко от 1/10 от неефективната доза при мъжките плъхове.

Допуска се, че при максимална доза от 800 mg ацикловир 5 пъти дневно се изключва достигането на прагово ниво за евентуален мутагенен ефект на ацикловир. По този начин няма мутагенен риск. При теста за фибробластна трансформация при мишки 200  $\mu\text{mol/l}$  ацикловир предизвиква промени в растежа на еднопластни клетъчни култури (огнища от тип III).

Ацикловир не показва канцерогенен потенциал при продължителни (двугодишни) опити с плъхове и мишки.

#### *г) Репродуктивна токсичност*

##### 1. Тератогенен / ембриотоксичен ефект.

Подкожното прилагане на до 25 mg/kg ацикловир два пъти дневно върху плъхове по време на фазата на органогенезис между 7 и 17 или 6 и 15 ден от бременността не предизвиква токсични ефекти върху майката, нито аномалии в развитието или малформации на плода или новороденото. По същия начин интравенозно или подкожно прилагане на 25 mg/kg ацикловир два пъти дневно върху зайци по време на органогенезиса между 6 и 18 ден от бременността не предизвиква токсични за майката ефекти, нито нежелани лекарствени ефекти върху ембрионалното или фетално развитие.

Въпреки, че горните стандартни тестове не свидетелстват за ембриотоксични или тератогенни ефекти на ацикловир, при друго изследване, при което са прилагани 3 пъти по 100 mg/kg ацикловир подкожно на плъхове в 10-и ден от бременността (по време на органогенезиса), са наблюдавани фетални малформации (аномалии на опашката). Тази доза е предизвикала и токсични ефекти при майката (бъбречна токсичност). Освен това плазмените концентрации на ацикловир при майката са били 43 до 58 пъти, 67 до 90 пъти или 153 до 167 пъти по-високи от средните плазмени концентрации при човек в стабилно състояние, определени след повторно приложение на съответно 800, 400 и 200 mg 5 пъти дневно на всеки 4 часа. По тази причина клиничната значимост на това изследване е твърде спорна.

##### 2. 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.

Липсват данни за действието на перорално приет ацикловир от жени.

При мъже перорално приетият ацикловир няма действие върху количеството, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Микрокристална целулоза, коповидон, магнезиев стеарат, натриев нишестен гликолат, силициев диоксид.

### **6.2. Физикохимични несъвместимости**

До момента не са установени.



### **6.3.Срок на годност**

Срокът на годност е 5 години.

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

Няма специални изисквания.

### **6.5.Данни за опаковката**

Оригинална опаковка с 35 таблетки.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**ALIUD® PHARMA GmbH**

Gottlieb-Daimler-Straße 19

D-89150 Laichingen

Германия

E-mail: info@aliud.de

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

**9700253**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**Септември 2009**

