

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АЦИКЛОВИР ЛЕК *прашок за раствор за инфузија 250 mg*

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала (прашок за раствор за инфузија) содржи 274,4 mg ацикловир натриум, што одговара на 250 mg ацикловир.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Примарен генитален херпес,
- Херпес зостер,
- Херпес симплекс енцефалитис,
- Варичела како и кожни и мукозни инфекции предизвикани од херпес симплекс вируси кај пациенти со конгенитална имунодефициентност или стекната имунодефициентност, или стекната имунодефициентност која може да се јави во текот на имunosупресивен (на пр. трансплантација на органи) или цитостатски третман.
- Профилакса на херпес симплекс инфекции во текот на интензивна имunosупресивна терапија, на пр. по трансплантација на органи.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Новороденчињата и доенчињата до 3 месечна возраст како и децата од 12 годишна возраст и возрасните ја примаат истата доза, изразена на килограм телесна тежина.

Ацикловир Лек прашок за раствор за инфузија 250 mg, кај деца на возраст од 3 месеци до 12 години се администрира во дози кои зависат од телесната површина со цел да се избегне примена на прениски дози.

Еднократна доза се администрира интравенски кај пациенти со нормална бубрежна функција 3 пати на ден, на секои 8 часа.

Се препорачува следниот режим на дозирање (види табела 1 и табела 2):

Табела 1

Новороденчиња и доенчиња до 3 месечна возраст, деца над 12 годишна возраст и возрасни



а) пациенти со нормален имунолошки систем

Индикација	Еднократна (mg/kg/t.t.) доза на ацикловир	Просечно времетраење на третманот (во денови)	Дневна доза кај нормална бубрежна функција (mg/kg/t.t.)
Примарен генитален херпес	5	5*	15
Херпес зостер	5	5*	15
Херпес енцефалитис	10	10	30

б) имунокомпромитирани пациенти

Индикација	Еднократна (mg/kg/t.t.) доза на ацикловир	Просечно времетраење на третманот (во денови)	Дневна доза кај нормална бубрежна функција (mg/kg/t.t.)
Херпес симплекс	5	5*	15
Варичела (голема сипаница)	10	5*	30
Херпес зостер	10	5*	30

*Долготрајно времетраење на третманот е можно во индивидуални случаи и зависи од состојбата на пациентот.

Табела 2

Деца од 3 месечна возраст до 12 годишна возраст

а) пациенти со нормален имунолошки систем

Индикација	Еднократна доза (mg ацикловир/m ²)	Просечно времетраење на третманот (во денови)	Дневна доза кај нормална бубрежна функција (mg ацикловир/m ²)
Примарен генитален херпес	250	5*	750
Херпес зостер	250	5*	750
Херпес енцефалитис	500	10	1500

б) имунокомпромитирани пациенти

Индикација	Еднократна доза (mg ацикловир/m ²)	Просечно времетраење на третманот (во денови)	Дневна доза кај нормална бубрежна функција (mg ацикловир/m ²)
Херпес симплекс	250	5*	750
Варичела (голема сипаница)	500	5*	1500



сипаница) Херпес зостер	500	5*	1500
-------------------------------	-----	----	------

*Долготрајното времетраење на третманот е можно во индивидуални случаи и зависи од состојбата на пациентот.

Дозирање кај постари пациенти

Генерално, кај постарите пациенти можно е оштетување на бубрежната функција во поголем степен поради што е потребен внимателен мониторинг на бубрежната функција кај оваа група на пациенти. Во колку е неопходно, дозата треба да се прилагоди согласно препораките дадени во табела 3.

Табела 3

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Клиренс на креатинин (ml/min/1.73 m ²)	Серумски креатинин (mmol/l или mg/dl)		Интервал на дозирање на еднократните дози
	Мажи	Жени	
> 50	<130/< 1.47	< 170/<1.92	секои 8 часа
50-25	130-280/1.47-3.17	170-370/1.92-4.18	секои 12 часа
25-10	280-550/3.17-6.22	370-750/4.18-8.48	секои 24 часа
10-0 (анурија)	>550/>6.22	>750/>8.48	Половина од еднократната доза, на секои 24 часа кај CAPD* и после секоја хемодијализа

*CAPD: континуирана амбулантна перитонеална дијализа.

Доколку Ацикловир Лек се администрира во висока доза, на пр. за третман на херпес енцефалитис, треба внимателно да се мониторира бубрежната функција. Ова посебно се однесува за пациентите со оштетена бубрежна функција и кај пациентите кои малку внесуваат течности.

Начин и времетраење на употреба

Лекот се администрира со спора интравенска инфузија по дисолуција и дилуција како што е пропишано.

Припремање на растворот за инфузија

Содржината од вијалата се раствора со додавање на 10 ml вода за инјекции или изотоничен раствор на натриум хлорид. Ваквиот концентриран раствор или дел од него се дава во најмалку 50 ml до 100 ml раствор за инфузија (максимум 250 ml).

За реконституција и екстракција треба да се користи канила со максимален дијаметар од 0.8 mm.

Како раствор за инфузија се препорачува изотоничен раствор на натриум хлорид кој не смее да содржи други интермикстури.

Сите неискористени остатоци од прашокот за раствор за инфузија или концентрираниот раствор треба да се отстранат.



Припремата на растворот за инфузија треба да се изведува во асептични услови, најдобро непосредно пред администрацијата.

Доколку Ацикловир Лек се администрира интравенски преку инфузиона пумпа, растворот за инфузија кој се користи треба да содржи 2.5% ацикловир (25 mg ацикловир/ml).

Ацикловир Лек 250 mg не смее да се администрира во болус инјекција, туку само во форма на интравенска инфузија.

Секоја еднократна доза треба споро да се инфундира во тек на 1 час.

Концентрираниот раствор има pH приближно 11 и не смее да се администрира перорално.

Доколку пред или во тек на инфузијата дојде до заматување или преципитација на растворот за инфузија кој веќе е припремен, инфузијата мора да се прекине и растворот за инфузија да се фрли.

Во однос на времетраењето на администрацијата, видете ги табелите за дозирање.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на ацикловир.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Една вијала содржи 1.1 mmol (24.4 mg) натриум. Треба да се има во предвид кај лица кои се на контролиран внес на натриум (ниска количина на натриум, ниска количина на сол, диета).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Пробенецид ја намалува реналната екскреција на ацикловир за приближно 30%, што може да резултира со зголемување на полуживотот на елиминација на ацикловир.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Во однос на интравенската администрација на ацикловир кај хумана бременост достапни се само лимитирани искуства. Исходот од експонирани бремености на сите форми на ацикловир е документиран во пост-маркетиншкиот период во регистарот на бременост. Овие наоди во регистарот не укажуваат на зголемен број на малформации кај пациенти третирани со ацикловир во споредба со општата популација; регистрираните малформации не покажуваат уникатност или константност кои што би можеле да се доведат во корелација со примената на ацикловир.

Ацикловир треба да се користи само после внимателна процена на користа во однос на потенцијалниот ризик и после јасно поставена дијагноза. Ова посебно се однесува на првите 3 месеци од бременоста.



Во колку се процени дека интравенската администрација на ацикловир е неопходна во текот на бременоста, не смеат да се надминат максималните еднократни и дневни дози наведени во делот 4.2.

Доење

После перорална администрација на 200 mg ацикловир 5 пати на ден, детектирани се концентрации на ацикловир во хуманото млеко кои одговарале на 0.6-4.1 пати од соодветните плазматски концентрации на ацикловир. Поради тоа, доенчињата ќе бидат експонирани на концентрации на ацикловир до 0.3 mg/kg/t.t./ден. Во текот на терапијата со ацикловир треба да се избегнува доење.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се познати.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Испитувања

Во некои случаи е регистрирано краткотрајно зголемување на серумските концентрации на уреа и креатинин.

Со цел да се избегнат овие несакани дејства Ацикловир Лек 250 mg не треба да се дава во форма на болус инјекција, туку во форма на спора инфузија во период од приближно еден час.

Крвни и лимфни системски нарушувања

Хематолошките параметри (анемија, тромбоцитопенија, леукопенија) можат да бидат намалени.

Нарушувања на нервниот систем

Главна кај пациенти со комплициран тек на болеста, регистрирани се реверзибилни невролошки симптоми како што се халуцинации, кома, конвулзии, психози, сомноленција, тремор, агитација и конфузија, кои се поврзуваат со интравенската администрација на ацикловир.

Гастроинтестинални нарушувања

Можат да се јават повраќање и мачнина.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Доколку се јави ренална дисфункција, која во исклучителни случаи може да доведе до бубрежна инсуфициенција, треба да се намали дозата на лекот или да се прекине со неговата употреба.

Треба да се обезбеди доволна количина на течности.

Кожни и поткожно ткивни нарушувања

Може да се јави егзантем.

При екстравазација на ацикловир во околотото ткиво на вената при негова администрација, регистрирани се тешки кожни инфламации, повремено проследени со деструкција на кожните површини.

Општи нарушувања и реакции на местото на администрација



Може да дојде до појава на треска.

Хепатобилијарни нарушувања

Регистрирано е зголемување на вредностите на хепаталните ензими.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

По предозирање не се регистрирани интоксикации. Не се регистрирани несакани дејства по администрација на интравенска доза до 80 mg/kg/t.t.

Како можни знаци на интоксикација можат да се јават намалување на периферните леукоцити, зголемување на вредностите на хепаталните ензими и појава на реакции од страна на централниот нервен систем, на пр. тремор и конфузија.

Терапија на предозирање

Форсирана диуреза со алкализација на урината или хемодијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: гванозинки аналог, виростатик, вирус-ДНК-полимераза инхибитор.

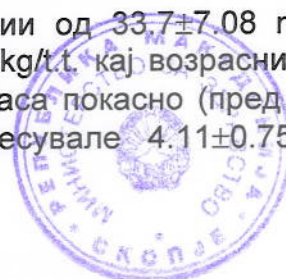
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС код): J05A B01

Ацикловир е синтетски пурински нуклеозиден аналог со In vitro и In vivo инхибиторна активност во однос на хуманите херпес симплекс вируси (HSV), вклучувајќи го Херпес симплекс вирусите тип 1 и 2 и Варицела зостер вирусот (VZV), Epstein Barr вирусот (EBV) и Цитомегаловирусот (CMV). Во клеточните култури ацикловир има најголема антивирална активност во однос на HSV-1, а после тоа (подредени по десцендентен редослед на јачина) према HSV-2, VZV, EBV и CMV.

Инхибиторната активност на ацикловир за HSV-1, HSV-2, VZV и EBV е високо селективна. Ензимот тимидин киназа (ТК) на нормалните, неинфицирани клетки не го користат ефективно ацикловир како супстрат, поради што токсичноста кон клетките на цицашите е ниска; меѓутоа, ТК програмирана преку HSV, VZV и EBV го конвертира ацикловир до ацикловир монофосфат, нуклеозиден аналог, кој понатаму се конвертира до дифосфат и на крај до трифосфат преку клеточните ензими. Ацикловир трифосфат интерферира со виралната DNK полимеразата и инхибира вирална репликација на DNK што резултира со прекинување на ланецот по негово инкорпорирање во виралната DNK.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Просечните максимални плазматски концентрации од 33.7 ± 7.08 mmol/L се постигнуваат после 1-часовна инфузија од 5 mg/kg/t.t. кај возрасни, односно 51.6 ± 2.7 mmol/L по инфузија на 10 mg/kg/t.t.. 7 часа покасно (пред следната инфузија), просечните базални вредности изнесувале 4.11 ± 0.75 mmol/L,



односно 6.4 mmol/L. Овие вредности не се менуваат по повеќекратна администрација во steady-state (динамичен еквилибриум).

Во колку се администрира 250 mg ацикловир/m² телесна површина кај деца до 12 годишна возраст, максималните плазматски концентрации се речиси идентични со оние кои се постигнуваат по администрација на 5 или 10 mg ацикловир/kg/t.t. кај возрасни.

Кај новороденчиња и доенчиња до 3 месечна возраст, кај кои биле администрирани 5 или 10 mg ацикловир на kg/t.t. (во форма на 1-часовна инфузија на секои 8 часа), биле постигнати максималните плазматски концентрации од 30.0±9.9 mmol/L, односно 61.2±18.3 mmol/L. Најниските плазматски концентрации изнесувале 5.3±3.4 mmol/L (со 5 mg ацикловир на kg/t.t.), односно 10.1±8.4 mmol/L (со 10 mg ацикловир на kg/t.t.).

Поради биоекспоненцијалната кинетика на ацикловир може да се заклучи дека постигнувањето на високи концентрации во ткивата и органите и нивно повторно ослободување е споро.

Кај возрасни, волуменот на дистрибуција во steady-state изнесува 50±8.7 l/1.73 m², а кај новороденчиња и доенчиња до три месечна возраст 28.8±9.3 l/1.73 m².

Врзувањето за протеините изнесува помеѓу 9 и 33%.

Дистрибуција во органите

Експерименталните анимални студии покажуваат дека во споредба со серумските концентрации, повисоки концентрации на ацикловир се постигнуваат цревата, бубрезите, црниот дроб и белите дробови, а пониски концентрации се постигнуваат во мускулите, срцето, мозокот, овариумите и тестисите кај анималните животни.

Post mortem студиите кај луѓе покажуваат дека ацикловир се акумулира во плунката, вагиналниот секрет и во везикуларната течност на херпес блистерите, како и во некои органи. Педесет проценти од соодветните серумски концентрации се постигнуваат во цереброспиналната течност.

Метаболизам и елиминација

Кај пациенти со здрави бубрези, 62-91% од ацикловирот се елиминира во непроменета форма, а 10-15% како 9-carboxymethoxyguanine преку бубрезите. Плазматскиот полуживот ($t_{1/2\beta}$) по интравенска администрација на ацикловир кај возрасни изнесува 2.87±0.76 часа и 4.1±1.2 часа за новороденчиња и доенчиња до три месечна возраст. Ацикловир подлежи на гломеруларна филтрација, како и на тубуларна секреција. Во колку ацикловир се даде еден час по администрација на 1 g пробенецид, плазматскиот полуживот ($t_{1/2\beta}$) се продолжува за 18%, а вредностите на површината под крива на плазматските концентрации се зголемува за 40%. Ацикловир и неговите метаболити не се екскретираат преку жолчката и преку фецесот.

Просечниот плазматски полуживот изнесува приближно 19.5 часа кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција.



Просечниот плазматски полуживот во текот на хемодијализата изнесува 5.7 часа. Во текот на хемодијализата, плазматските концентрации на ацикловир се намалуваат за приближно 60%. Во случај на оштетена бубрежна функција, постои ризик од кумулација при креатинински клиренс $< 50 \text{ ml/min}$.

Поради тоа, во вакви случаи потребно е намалување на дозата (види дел 4.2 Дозирање и начин на администрација).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Мутагеност

Резултатите од голем број спроведени In vitro и In vivo тестови покажуваат дека ацикловир не претставува генетски ризик за хуманата популација во препорачаните дози.

Канцерогеност

Во долготрајните студии спроведени кај стаорци и глувци, ацикловир не манифестира канцероген потенцијал.

Тератогеност

Системската администрација на ацикловир во интернационално прифатените стандардни дози не предизвикала ембриотоксични или тератогени ефекти кај зајаци, стаорци и глувци.

Во нестандартните кај стаорци, биле регистрирани фетални абнормалности но само со високи субкутани дози кои предизвикале токсичност за мајката. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Фертилитет

Реверзибилни несакани дејства од поголем степен врз сперматогенезата се регистрирани во склоп на општата токсичност кај стаорци и кучиња но со дози на ацикловир кои се далеку повисоки од хуманите терапевтски дози. Дво-генерациските студии кај глувци не покажале ефект на ацикловир (перорално администриран) на фертилитетот.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

/

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Ацикловир Лек прашок за раствор за инфузија е инкомпатибилен со кисели или пуферирани раствори за инфузија.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

4 години .



Рок на употреба по реконституција

Хемиската и физичката стабилност на подготвениот раствор е потврдена во тек на 48 часа на температура од 20-25°C. Од микробиолошка гледна точка, припремениот раствор треба веднаш да се искористи.

Во колку припремениот раствор не се искористи веднаш, корисникот е одговорен за времетраењето и условите на чување. Во колку припремањето на растворот не е изведено под контролирани и асептични услови, тој е стабилен 24 часа на температура од 2°C до 8°C.

Чувањето на припремениот раствор во фрижидер може да доведе до преципитација која исчезнува на собна температура. Стабилноста на активната супстанција поради тоа не е нарушена. Во колку дојде до појава на заматување или преципитација на собна температура пред или во тек на инфузијата, инфузијата мора да се запре и растворот за инфузија да се фрли. Сите неупотребени остатоци од сувата супстанција или концентриран раствор треба да се фрлат.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни услови за чување.

Лекот се чува на места достапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Кутија со 10 безбојни стаклени кои содржат 274.4 mg прашок за раствор за инфузија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно законската регулатива

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2009 година

