

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АЦИКЛОВИР ЛЕК 200 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 200 mg ацикловир

Помошни состојки: лактоза монохидрат. Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Херпес симплекс, посебно херпес гениталис инфекции на кожата и мукозата (примарни инфекции, како и чести повторувачки инфекции на гениталната површина).

За профилатички третман е индициран кај возрасни пациенти кои страдаат од тешки форми на инфекции на гениталната површина и кои често се повторуваат.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Доколку поинаку не е пропишано, вообичаената доза е:

Херпес симплекс инфекции

Еднократна доза од 200 mg ацикловир (еквивалентно на една таблета Ацикловир Лек 200 mg), 5 пати на ден на 4-часовни интервали.

Профилактика на тешки форми и многу чести рекурентни херпес симплекс инфекции

Кај имунолошки здравите пациенти се дава еднократна доза од 200 mg ацикловир (еквивалентно на една таблета Ацикловир Лек 200 mg), 4 пати на ден на 6-часовни интервали. Алтернативно, 400 mg ацикловир (еквивалентно на две таблети Ацикловир Лек 200 mg), можат да се дадат два пати на ден на 12-часовни интервали.

Во поедини случаи, ефикасна профилактика може да се постигне со доза од 200 mg ацикловир три пати на ден (еквивалентно на една таблета Ацикловир Лек 200 mg три пати на ден) на 8-часовни интервали, или 200 mg ацикловир два пати на ден (еквивалентно на една таблета Ацикловир Лек 200 mg два пати на ден), на 12-часовни интервали

Доколку се појават релапси и покрај вкупната дневна доза од 800 mg, тогаш-како што е и наведено во дозирањето за херпес симплекс инфекциите-200 mg ацикловир (еквивалентно на една таблета Ацикловир Лек 200 mg) се администрира 5 пати во текот на денот на 4-часовни интервали во тек на 5 дена. После тоа, горе наведениот режим на дозирање повторно се применува.

За профилактика, имуносупримираните пациенти примаат еднократна дневна доза од 200 mg ацикловир (еквивалентно на 1 таблета Ацикловир Лек 200 mg) 4 пати на ден на 6-часовни интервали.

Алтернативно-посебно кај пациентите со оштетена ентерална апсорбција-ацикловир сува супстанција може да се администрира и во интравенска инфузија.



Забелешка

Можен развој на резистентност е опишан кај имуносупримираните пациенти. На ова треба да се смета при дозирањето на лекот.

Деца

Херпес симплекс инфекции

Деца постари од 2 години ги примаат дозите за возрасни, а децата помали од 2 години половина од дозите за возрасни.

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Посебно кај пациентите со оштетена бубрежна функција (која почесто може да се јави кај постарите пациенти) треба да се обезбеди адекватен внес на течности во текот на терапијата со ацикловир.

Кај пациентите со оштетена бубрежна функција, како што е подолу наведено, може да бидат доволни пониски дози, види табела:

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција				
Индикација	Клиренс на креатинин (ml/min/1.73m ²)	Серумски креатинин (μmol/l или mg/dl)		Дозирање
		Жени	Мажи	
Херпес симплекс инфекции	< 10	> 550 > 6.22	> 750 > 8.48	200 mg ацикловир (1 таблета) 2 пати на ден на секои 12 часа
Херпес зостер	25-10	280-550 3.17-6.22	370-750 4.18-8.45	800 mg ацикловир 3 пати на ден на секои 8 часа
	< 10	> 550 > 6.22	> 750 > 8.45	800 mg ацикловир 2 пати на ден на секои 12 часа

Начин на употреба

Таблетите треба да се земаат со вода доколку е можно после јадење.

Кај пациентите со оштетена бубрежна функција (која почесто може да се јави кај постарите пациенти) треба да се обезбеди адекватен внес на течности во текот на терапијата со ацикловир.

Со цел да се обезбеди најдобар тераписки успех, терапијата со ацикловир треба да се започне колку што е можно порано (на пр. после појавата на првите кожни симптоми).

Во случаите на рекурентни херпес симплекс инфекции, ацикловир треба да се зема веќе при првите знаци на рекурентна болест (на пр. чешање, чувство на напнатост, први везикули).

Времетраење на употреба

Времетраењето на третманот на херпес симплекс инфекциите изнесува 5 дена, ацикловир треба да се зема веќе при првите знаци на рекурентна болест (на пр. чешање, чувство на напнатост, први везикули).

Времетраењето на профилатичкиот третман на херпес симплекс инфекциите кај имунолошки здрави пациенти зависи од тежината на инфекцијата и фреквенцијата на релапсите. Меѓутоа, третманот не треба да биде подолг од 6-12 месеци.

Времетраењето на употребата во профилакса на херпес симплекс инфекции кај изразито имуносупримираните пациенти зависи од тежината на имуносупресијата и од времетраењето на периодот од ризик од инфекции.

Во случај на херпес зостер, времетраењето на третманот изнесува 5-7 дена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на ацикловир или било која друга помошна состојка на лекот.



Handwritten signature in blue ink.

Бидејќи нема достапни податоци за профилактиската употреба на ацикловир кај пациенти со оштетена бубрежна функција или анурија, ацикловир не треба да се администрира кај овие групи на пациенти.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малабсорпција не може да го употребуваат овој лек.

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 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Доколку третманот е неопходен во текот на бременоста, ацикловир треба да се користи само после внимателна процена на користа во однос на потенцијалниот ризик.

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 не треба да се дои.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се познати.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е дефинирана на следниов начин: Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната (не може да се утврди од достапните податоци).

Кожни и поткожно ткивни нарушувања

Помалку чести

Кожен раш кој исчезнува по прекинувањето на терапијата со ацикловир.

Гастроинтестинални нарушувања

Помалку чести

Можат да се јават гастроинтестинални нарушувања како што се мачнина, дијареа, повраќање и стомачна болка.

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести

Невролошки симптоми, главно во форма на халуцинации, сомноленција, вртоглавица и конфузни состојби. Овие несакани дејства, кои главно исчезнуваат по прекинувањето на терапијата со ацикловир, обично се јавуваат кај пациенти со оштетена бубрежна функција или други заболувања кои ја фаворизираат нивната појава.

Ретки

Исцрпеност, главоболка, замор, инсомнија.

Изолирани случаи

Чувство на отуѓеност, кое исчезнува по прекинувањето на терапијата со ацикловир. Транзиторни епилептични напади и психози, особено во случаите каде ацикловир е користен како интравенска инфузија кај комплицирани заболувања.

Лабораториски нарушувања

Ретки



Hf

Во некои случаи е регистрирано краткотрајно зголемување на серумските концентрации на уреа и креатинин, како и благо намалување на хематолошките параметри.

Друго

Помалку чести

Регистрирано е зголемено паѓање на косата (дифузно), но истото не било јасно поврзано со употребата на ацикловир.

Ретки

Потешкотии со дишењето.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Ацикловир само делумно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт (видете дел 5.2 Фармакокинетски карактеристики).

Врз основа на досегашните искуства, не се очекуваат сериозни симптоми на интоксикација по примена на перорални дози до 5 g ацикловир, администрирани како еднократна доза.

Нема искуства со администрација на повисоки еднократни перорални дози на ацикловир. Поради тоа, пациентот треба внимателно да се следи доколку има примено повеќе од 5 g ацикловир.

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

Ацикловир е хемодијализибилен.

Терапија на предозирање

Форсирана диуреза со алкализација на урината или хемодијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: гванозински аналог, виростатик, вирус-ДНК-полимераза инхибитор. Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТC 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 варичела 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 цицачите 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 полимераза и инхибира вирална репликација на DNK што резултира со прекинување на ланецот по негово инкорпорирање во виралната DNK.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Ацикловир само делумно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максималните плазматски концентрации одредени во steady-state по повеќекратни орални дози од 200 mg, 400 mg и 800 mg ацикловир, администриран на секои 4 часа пет пати на ден, просечно изнесувале $3.02 \pm 0.5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5.21 \pm 1.32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) и $8.16 \pm 1.98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Овие концентрации се постигнувале приближно после 1.5 ± 0.6 часа. Соодветните базални плазматски концентрации приближно 4 часа по оралната администрација на ацикловир изнесувале $1.61 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2.59 \pm 0.53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) и $4.0 \pm 0.72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg).

По 24 часа од прекинувањето на третманот не се регистрирани детектибилни концентрации на ацикловир во телото.

Просечни максимални плазматски концентрации од 5.7 до 15.1 $\mu\text{mol/l}$ се утврдени кај имуносуипримирани деца на возраст од 3-11 години, кои примале орални дози на ацикловир од 400 mg 5 пати на ден, што е еквивалентно на 300-650 mg ацикловир/ m^2 телесна површина. Максимални плазматски концентрации од 17.3, односно 8.6 $\mu\text{mol/l}$ се одредени кај инфанти на возраст од 1-6 недели по орална администрација на ацикловир во доза од 600 mg ацикловир/ m^2 телесна површина на секои 6 часа.

Поради биекспоненцијалната 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 $50 \pm 8.7 \text{ l/1.73 m}^2$, а кај новороденчиња и доенчиња до три месечна возраст $28.8 \pm 9.3 \text{ l/1.73 m}^2$.

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 во 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-carboxymethoxy methyl guanine 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. Доколку 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 БЕЗБЕДНОСТА

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 манифестирал 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 ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Натриум скроб гликолат (тип А)
Кополивидон
Магнезиум стеарат (Ph.Eur.)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е утврдена.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

4 години

Лекот не смее да се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот се чува на температура до 25°C.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Блистер (Al/PVC фолија), кутија со 25 таблети, секоја таблета содржи 200 mg ацикловир.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/РАКУВАЊЕ

Не постојат посебни мерки.

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

Крм

