

Acyclostad® International tabs. **Ацикловир Стада® Интернационал табл.**

1. Наименование на лекарственото средство

Acyclovir 200 Stada® International tabs.

Acyclovir 400 Stada® International tabs.

Acyclovir 800 Stada® International tabs.

2. Статут на лекарственото средство

Само по рецепта

3. Състав на лекарственото средство

3.1. Фармакологична група

Аналог на гуанозина, противовирусен препарат, инхибитор на вирусната ДНК полимераза

Структурна формула (виж. оригинала)

3.2. Съставки по вид и количество

- **Активни вещества**

Acyclovir 200 Stada® International

Всяка таблетка съдържа: ацикловир 200 мг

Acyclovir 400 Stada® International

Всяка таблетка съдържа: ацикловир 400 мг

Acyclovir 800 Stada® International

Всяка таблетка съдържа: ацикловир 800 мг

- **Помощни вещества**

микrokристална целулоза, кополивидон, скорбелен гликолат-натриева сол, магнезиев стеарат, безводен силикагел.

4. Показания

Acyclovir 200 Stada® International

Инфекции от вируса на Херпес симплекс, генитален херпес на кожата и по-специално на лигавиците (първичен и често повтарящ се генитален херпес).

Прибягване до използването профилактично е показано за възрастни с много тежки форми на много често повтаряща се вирусна инфекция от генитален херпес симплекс.

Acyclovir 400 Stada® International

Херпес зостер.

Предпазване от тежки случаи на херпес симплекс при възрастни пациенти със силно потисната имунна система, изложени на повишен риск от инфекции, напр. след трансплантация на органи.

Acyclovir 800 Stada® International

Херпес зостер

5. Противопоказания

Свръхчувствителност към ацикловир или друга някоя съставка на Acyclostad® International .

Понеже не разполагаме с данни за превантивната употреба на AcyclovirStada® International при пациенти с нарушена бъбречна функция или анурия, препаратът не трябва да се използва при тези състояния.

Приложение по време на бременност и кърмене:

Очакваната полза трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалните рискове при бременни жени, при които е необходима терапия с Acyclostad® International .

Ацикловирът е бил открит в майчината кърма след прилагане на продукта. Затова не трябва да се кърми докато се приемат таблетки ацикловир.

6. Нежелани лекарствени реакции

Досега Acyclostad® International е бил свързан понякога със следните странични действия:

Няколко пациенти са получили кожни обриви, изчезващи след прекъсване на приема на медицинския продукт. Някои пациенти са съобщили за гастро-интестинални симптоми, включващи гадене, повръщане, диария и абдоминални болки.

Имало е единични съобщения за неврологични странични ефекти, най-често виене на свят, объркване, халюцинации и сънливост. Тези странични действия изчезват след спиране на приема и са срещани най-често при пациенти с нарушена бъбречна функция или други състояния, предразполагащи към такива неблагоприятни реакции.

Имало е изолирани съобщения за усещания за деперсонализация, изчезващи при преустановяване на приема на медицинския продукт.

Преходни конвулсии и психози са били наблюдавани, особено при ацикловир, прилаган чрез интравенозна инфузия на пациенти с усложнено клинично протичане на болестта.

Имало е рядко съобщения за преходно повишаване нивото на билирубина, чернодробен ензим, SUN и/или серумния креатинин и/или леко понижение на хематологичните параметри.

Също така рядко се съобщава за главоболие, изтощение, безсъние или умора.

Рядко някои пациенти имат усещане за затруднено дишане.

Имало е единични съобщения за дифузен косопад, свързан с употребата на Ацикловир Стада, но причинната взаимовръзка е неясна.

7. Лекарствени взаимодействия

Probepesid намалява бъбречната екскреция на ацикловир с около 30%, което може да повиши средното време за полуелиминация на ацикловира.

8. Предупреждения

Няма

9. Най-важните лекарствени несъвместимости

До момента не са познати

10. Дозировка с единични и дневни дози

Acyclovir 200 Stada® International:

Възрастни

При инфекции от вируса на Херпес симплекс:

200 мг (една таблетка) 5 пъти дневно на всеки 4 часа през деня.

За профилактика на тежки форми и много често повтарящи се инфекции от вируса на гениталния Херпес симплекс:

Пациенти с нормална имунна защита приемат 200 мг Acyclostad® International (1 таблетка) 4 пъти дневно на всеки 6 часа или 400 мг (2 таблетки) на всеки 12 часа. Някои пациенти могат да постигнат ефективна профилактика с 200 мг 3 пъти дневно на всеки 8 часа или 200 мг 2 пъти дневно на всеки 12 часа. Пациенти, страдащи от повтаряща се инфекция въпреки профилактичното приемане на 800 мг ацикловир на ден, трябва да получат дозата, указана по-горе за лечение на Херпес симплекс: 200 мг 5 пъти дневно на 4 часа за 5 дни. След това пациентите трябва отново да приемат профилактичната дозировка.

Пациенти с потисната имунна защита приемат профилактично доза от 200 мг ацикловир (1 табл.) 4 пъти дневно на всеки 6 часа.

Пациенти със силно потисната имунна защита , например след трансплантация на органи, могат да се нуждаят от 400 мг ацикловир (2 табл.) 4 пъти дневно на 6 часа. Пациенти с нарушена ентерална абсорбция например, могат като алтернатива да получат Ацикловир на прах за интравенозна инфузия.

Предупреждение:

Възможност от развиване на резистентност е била описана при пациенти с потисната имунна система и това трябва да се взема предвид при определяне на дозата за такива пациенти.

Деца

За лечение на инфекция от вируса на Херпес симплекс деца над 2 години приемат дозата за възрастни, а под 2 години - половината от тази доза.

Acyclovir 400 Stada® International:

Възрастни:

Херпес зостер:

800 мг ацикловир (2 таблетки) 5 пъти дневно всеки 4 часа 5 - 7 дни.

Профилактика на инфекция от вируса на Херпес симплекс в някои случаи:

400 мг ацикловир (1 таблетка) 4 пъти дневно всеки 6 часа за предпазване от тежки случаи на Херпес симплекс при пациенти със силно потисната имунна система, подложени на повишен риск от инфекции, напр. след трансплантация на органи. Продължителността на приемането с профилактична цел на ацикловир трябва да зависи от степента на потискане на имунитета и да бъде определена от лекуващия лекар в зависимост от индивидуалните нужди.

Acyclovir 800 Stada® International:

Възрастни:

Херпес зостер:

800 мг ацикловир (1 таблетка) 5 пъти дневно всеки 4 часа за 5-7 дни.

Пациенти с бъбречна недостатъчност: Вижте следващата таблица.

Показания	Креатининов клирънс (ml /min /1.73 m ²)	Серумен креатинин (µmol/l / mg/dl)		Дозировка
		Жени	Мъже	
Инф. от вируса на Херпес симплекс	< 10	> 550/ >6.22	> 750/ >8.48	200 мг ацикловир на всеки 12 часа
Херпес зостер	25 - 10	280-550/3.17-6.22	370-750/4.18-8.48	800 мг ацикловир на всеки 8 часа
Херпес зостер	< 10	> 550/ >6.22	> 750/ >8.48	800 мг ацикловир на всеки 12 часа

11. Начин и продължителност на приложение

Начин на приложение

Таблетите трябва да се приемат с малко течност, ако е възможно - след хранене.

За постигане на най-добър резултат терапията с Ацикловир 200/400/800 Стада трябва да започне колкото е възможно по-рано, т.е. веднага след появата на първите симптоми.

Специално при повтарящите се инфекции от вируса на Херпес симплекс Ацикловир 200 Стада трябва да се започне при първите предшествващи симптоми (продроми): напр. сърбеж, парене/дискомфорт, началните мехурчета.

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

Продължителност на лечението

При инфекциите, причинени от вируса на Херпес симплекс, лечението с Acyclovir Stada International обикновено трябва да продължи 5 дни, но клиничното състояние на пациента може да наложи по-дълго лечение.

За предпазване от Херпес симплекс при пациенти (с нормална имунна защита) времетраенето на профилактиката ще зависи от тежестта и честотата на възобновяването на болестта. Тъй или иначе профилактичният курс не трябва да продължава повече от 6 - 12 месеца.

При тежки инфекции от вируса на Херпес симплекс при пациенти с тежка имунна недостатъчност, продължителността на профилактичния курс ще зависи от силата на имунокомпромиса и времетраенето на повишения риск от инфекции.

Продължителността на лечение при Херпес зостер е 5 - 7 дни.

12. Мерки при нещастни случаи, симптоми и антидоти

Само част от перорално приетия ацикловир се абсорбира от гастро-интестиналния тракт (сравни с раздела Бионаличност по-долу). Опитът до днес подсказва, че еднократни перорални дози до 5 г ацикловир обикновено не предизвикват белези или симптоми на отравяне. Тъй като не разполагаме с данни за по-високи еднократни орални дози, пациенти, погълнали дози по-високи от 5 г ацикловир, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за белези и симптоми на интоксикация. Предписана по невнимание интравенозна доза от 80 мг/кг не е предизвикала странични ефекти.

Ацикловирът може да се отстрани чрез хемодиализа.

13. Фармакологични и токсикологични свойства, фармакокинетика и бионаличност, ако тези данни са необходими за терапевтичното приложение

13.1. Фармакологични свойства

Ацикловирът е фармакологично неактивна субстанция, която се трансформира в активно противовирусно лекарство само след проникване в клетките, заразени с вируса на Херпес симплекс (HSV) или на Варицела -зостер (VZV). Тази активация на ацикловира се катализира от тимидин-киназа, ензим, крайно необходим за възпроизвеждането на HSV и VZV. С други думи вирусите синтезират своето собствено противовирусно лекарство. Този процес се извършва по следния начин:

1. Ацикловирът прониква във все повече и повече заразени от херпеса клетки.
2. Вирусната тимидин-киназа, намираща се в тези клетки фосфорилира ацикловира до ацикловир-монофосфат.
3. Клетъчните ензими превръщат ацикловирмонофосфата в противовирусно-активния ацикловир-трифосфат.
4. Афинитетът на ацикловир-трифосфата към вирусната ДНК-полимераза е 10-30 пъти по-голям от афинитета му към клетъчната ДНК-полимераза. Ето защо ацикловиртрифосфатът избирателно инхибира вирусната ензимна активност.
5. В допълнение, вирусната ДНК-полимераза инкорпорира ацикловира във вирусната ДНК, предизвиквайки разкъсване на веригата при синтеза ѝ. Комбинацията от тези стъпки много ефективно намалява възпроизвеждането на вируса.

При изпитване за редуция на плаките инхибиращата ED50 е била 0.1 μmol ацикловир / l за заразените с HSV Vero клетки (култура от бъбречни паренхимни клетки на зелена африканска маймуна) спрямо 300 μmol ацикловир / l за незаразени Vero клетки. Терапевтичният индекс, определен в клетъчните култури е бил следователно 3000.

Спектър на активност in vitro:

Много чувствителни:

Вирус на Херпес симплекс тип 1 и 2, вирус на варицела-зостер.

Чувствителни:

Вирус на Epstein-Barr .

Частично чувствителни до резистентни:

Цитомегало-вирус.

Резистентни:

РНК - вируси,

Аденовируси,
Варицела-вируси.

13.2. Токсикологични свойства

а) Остра токсичност

Оралната LD50 на ацикловира при мишки и плъхове не може да бъде определена, защото дози, по-високи от 10 г/кг (при мишки) или 20 г/кг (при плъхове) не можаха да бъдат превишени поради физиологични причини и животните останаха живи при тези дози.

б) Хронична токсичност

Мишки бяха третирани с 450 мг орално приет ацикловир/кг/ден 4 седмици. Всички животни останаха живи и не показаха абнормални отклонения.

Кучета (зайчари) бяха третирани с до 60 мг орално приет ацикловир/кг/ден 12 месеца. При тази доза се увеличиха случаите на слузеста диария и повръщане. При някои кучета се получи изменения на лапите и опадане на ноктите. Обаче тези феномени бяха обратими. Други отклонения не бяха установени.

Плъхове и мишки бяха третирани с до 450 мг ацикловир/кг/ден 775 последователни дни, но не бяха наблюдавани изменения.

в) Мутагенен и туморопредизвикващ потенциал

Ацикловир не предизвиква мутагенни ефекти при следните тестове:

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

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

Клетки от лимфома на мишки - на тимидин-киназен (ТК^{+/+}) локус. Тъй като ТК локусът играе специална роля в активацията на ацикловира, клониранията биха могли да се дължат на хромозомно отклонение (аберация) или селекция.

In vitro човешките лимфоцитни култури показаха прекъсвания на хромозомите само от 550 $\mu\text{mol/l}$. *In vivo* хромозомни прекъсвания са били наблюдавани само при костномозъчни клетки от женски плъхове при 100 мг/кг *i.v.*, но не и от мъжки плъхове.

Интраперитонеално прилагане на 100 мг/кг не предизвиква хромозомни нарушения при китайски хамстери, но 500 мг/кг - предизвикват. Последната доза (500 мг/кг) се свързва също с обща токсичност. 50 мг/кг *i.v.* не предизвиква разкъсване на хромозомите нито при плъхове, нито при китайски хамстери. Това е еквивалентът на едно ниво от около 200 $\mu\text{mol/l}$, което няма действие.

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

Приема се, че това е праговото ниво за възможен мутагенен ефект на ацикловир, въпреки че може да бъде изключена възможността с максималната перорална доза от 800 мг 5 пъти дневно да се достигне този праг. От тук следва, че няма мутагенен риск.

При теста с фибробластна трансформация при мишки 200 $\mu\text{mol/l}$ ацикловир предизвиква промяна в туморен модел на еднослойна клетъчна култура (огнища от III тип).

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

г) Репродуктивна токсичност

1. Тератогенност / ембриотоксичност

Подкожното прилагане на до 25 мг/кг ацикловир 2 пъти дневно на плъхове по време на органогенезата между 7 и 17 или 6 и 15 - тия ден от бременността не предизвиква токсични ефекти върху майката, нито нарушения в растежа или малформации на плода или новородените. Също така интравенозно или подкожно прилагане на 25 мг/кг ацикловир 2

пъти дневно на зайци по време на органогенезата между 6 и 18-тия ден от бременността не предизвиква матернотоксични ефекти нито странични ефекти върху ембрионалното или феталното развитие.

Макар че по-горните стандартни тестове не свидетелстват за ембриотоксични или тератогенни ефекти на ацикловира, при друго изследване, при което са прилагани 3 x 100 мг / кг ацикловир подкожно на плъхове в 10-тия ден от бременността (по време на органогенезата), са забелязани фетални малформации (анофталмия и аномалии на опашката). Горната доза е предизвикала и токсични ефекти у 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 800мг, 400 мг и 200 мг (5 пъти дневно на всеки 4 часа). Затова клиничната значимост на това изследване е много спорна.

2. Плодовитост

Странични действия върху сперматогенезата при плъхове и кучета (зайчари), в по-голямата си част обратими, са наблюдавани само при дози, значително надвишаващи нормалното терапевтично ниво.

Изследвания на две генерации мишки след орално приемане на ацикловир (до 450 мг/кг/ден) не показаха действие върху плодовитостта.

Не разполагаме с данни за действието на орално приет ацикловир при жени.

При мъже орално приетият ацикловир няма действие върху количеството, морфологията и подвижността на спермата.

13.3. Фармакокинетика

Само част от орално приетата доза ацикловир се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Средните върхови плазмени концентрации при стабилно състояние след повторно орално приложение съответно на 200мг, 400 мг или 800 мг 5 пъти дневно на всеки 4 часа (през деня) са били $3.02 \pm 0.5 \mu\text{mol/l}$ (200 мг), $5.21 \pm 1.32 \mu\text{mol/l}$ (400 мг) или $8.16 \pm 1.98 \mu\text{mol/l}$ (800 мг). Тези стойности са били достигнати след около 1.5 ± 0.6 часа. Най-ниски плазмени нива (определени около 4 часа след последната орална доза ацикловир) са били $1.61 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$ (200 мг), $2.59 \pm 0.53 \mu\text{mol/l}$ (400 мг) или $4.0 \pm 0.72 \mu\text{mol/l}$ (800 мг). Продуктът не се открива в тялото 24 часа след спирането на таблетките ацикловир.

Деца (3 - до 11 - годишни) с потисната имунна защита са приемали 400 мг ацикловир орално (еквивалентни на 300 - 650 мг ацикловир/м²) 5 пъти дневно и са показали средни максимални плазмени концентрации от 5.7 до 15.1 $\mu\text{mol/l}$. Бебета (1-6 седмични) са приемали 600 мг ацикловир/м² орално всеки 6 часа и са имали най-високи плазмени концентрации от 17.3 или 8.6 $\mu\text{mol/l}$.

Биоекспоненциалната кинетика на ацикловира подсказва, че лекарството достига високи концентрации в тъканите и органите и се елиминира от тях в ниска степен.

Стойността на разпределение при стабилно състояние е била $50 \pm 8.7 \text{ l} / 1.73 \text{ m}^2$ при възрастни и $28.8 \pm 9.3 \text{ l} / 1.73 \text{ m}^2$ при новородени и бебета до 3 месеца.

Степента на свързване с протеините е между 9 и 33%.

Разпределение в органите

Изследвания върху животни показаха по-високи концентрации на ацикловир в червата, бъбреците, черния и белия дроб, и по-ниски нива в мускулите, сърцето, мозъка, яйчниците и тестисите, отколкото в серума.

Изпитвания post-mortem при хора показват акумулиране на ацикловир в слюнката, вагиналната секреция, течността в херпесните мехурчета и др. органи. CSF-концентрацията на ацикловир е 50% от съответната серумна концентрация.

Метаболизъм и елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция 62-91% от количеството ацикловир се елиминира в непроменен вид и 10-15% - като 9-карбоксиметоксиметил гуанин чрез бъбреците. Плазменият полуживот, определен след интравенозно приложение, е бил $2.87 \pm$

0.76 часа при възрастни и 4.1 ± 1.2 часа при новородени и бебета до 3 месеца. Ацикловирът е подложен на гломерулна филтрация и тубуларна секреция. Когато е приложен 1 час след приемане на 1 г пробеницид, плазменият му полу-живот се е увеличил с 18% и областта, заключена между кривата „ плазмена концентрация - време “ (AUC) се е увеличила с 40%. Когато бионаличността на ацикловира е била около 20%, около 80% от цялото количество е било елиминирано чрез фекалиите.

Средният плазмен полу-живот при хронична бъбречна недостатъчност е около 19.5 часа и то по време на 5.7 часа хемодиализа. Нивата на ацикловира в плазмата падат около 60% по време на хемодиализа. При пациенти с нарушена бъбречна функция и креатининов клирънс от $10 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$, дозата от 200 мг 5 пъти дневно е свързана с риск от акумулация. Затова е необходимо намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс $\leq 10 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$

13.4 Бионаличност

Бионаличността при орално приемане на ацикловир е 20% от приетата доза.

Изследването на бионаличността на Acyclovir 400 Stada® спрямо референтен продукт при 20 здрави доброволци показва следния кинетичен профил:

	Acyclovir 400 Stada® International	Рефер.продукт
C_{\max} (µg/ml)	0.89	0.95
t_{\max} (h)	1.63	1.68
AUC _{0-t last} (µg/ml . h)	6.46	6.35
AUC _{0-∞} (µg/ml . h)	6.71	6.52
$t_{1/2}$ (h)	4.67	4.26

Относителната бионаличност на Acyclovir 400 Stada® International е била 101.8%. Поради това той е биоеквивалентен на референтния продукт.

Виж графиката в оригинала.

Изследването на бионаличността на Acyclovir 800 Stada® International спрямо референтен продукт при 20 здрави доброволци показва следния кинетичен профил:

	Acyclovir 800 Stada® International	Рефер.продукт
C_{\max} (µg/ml)	1.21	1.17
t_{\max} (h)	1.95	1.68
AUC _{0-t last} (µg/ml . h)	8.02	7.94
AUC _{0-∞} (µg/ml . h)	8.26	8.20
$t_{1/2}$ (h)	4.21	4.65

Относителната бионаличност на Acyclovir 800 Stada® International е била 103.8%. Поради това той е биоеквивалентен на референтния продукт.

Виж графиката в оригинала.

14. Предупреждения

Употреба по време на бременност и кърмене

Виж т.5 (Противопоказания)

15. Срок на годност

Acyclovir 200 Stada® International

3 години

Acyclovir 400 Stada® International

4 години

Acyclovir 800 Stada® International

4 години

След изтичане на отпечатания върху опаковката срок на годност препаратът да не се използва

16. Специални условия на съхранение

Няма

17. Опаковки

Acyclovir 200 Stada® International: опаковки с 25 табл.

Acyclovir 400 Stada® International: опаковка с 35 табл.

Acyclovir 800 Stada® International: опаковка с 35 табл.

18. Последна редакция на информацията

Септември 1996

19. Наименование и адрес на фармацевтичното предприятие

СТАДА Арцнаймител АД

Стадащрасе 2-18

61118 Бад Вилбел

Германия

тел: 0049 6101 6030
