

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ацик 200 mg таблетки
Acic 200 mg tablets

20020356
BG/MA/MP-51589
17-09-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 200 mg ацикловир (*aciclovir*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на първични и рецидивиращи инфекции, причинени от херпес симплекс вирус тип 1 и тип 2.

Защита от рецидив на херпесна инфекция при пациенти със запазен имунитет.

Профилактика на инфекции, причинени от херпес симплекс вирус, при имунокомпрометирани пациенти.

Лечение на варицела и херпес зостер, причинени от варицела зостер вирус.

Лечение при тежък имунен дефицит, главно при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (брой на CD4⁺ клетки под 200/mm³, включително болни със СПИН или тежък СПИН-свързан комплекс) или след костно-мозъчна трансплантация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Трябва да се има предвид възможността за бъбречно увреждане и в съответствие с това да се коригира дозата (виж Дозировка при засягане на бъбреците).

Трябва да се осигури адекватна хидратация на възрастните пациенти, които приемат високи дози ацикловир през устата.

Лечение на инфекции с херпес симплекс вирус

Еднократната доза е 200 mg ацикловир (съответстваща на 1 таблетка Ацик) 5 пъти дневно през интервали от 4 часа. Лечението трябва да продължи 5 дни, но при тежки първични инфекции може да бъде продължено. При пациенти с тежък имунен дефицит (напр. след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с нарушена резорбция на червата, дозата може да бъде удвоена до 400 mg или алтернативно да се обсъди интравенозно приложение. Лечението трябва да започне, колкото е възможно по-рано след началото на инфекцията.



Профилактика при пациенти със запазен имунитет

Имунологично здрави пациенти получават еднократна доза от 200 mg ацикловир (съответстваща на 1 таблетка Ацик) 4 пъти дневно през интервали от 6 часа, съответно 400 mg ацикловир (съответстващи на 2 таблетки Ацик) могат да бъдат приложени два пъти дневно през интервали от 12 часа между приемите.

В отделни случаи също може да бъде достигната ефективна профилактика с дози от 3 x 200 mg ацикловир (съответстващи на 1 таблетка Ацик три пъти дневно през интервали от 8 часа или 2 x 200 mg ацикловир дневно през интервали от 12 часа.

Ако възникне повторна инфекция, независимо от общата дневна доза от 800 mg, както и при случаи на определена дозировка при инфекции с херпес симплекс вирус - 200 mg ацикловир (съответстващи на 1 таблетка Ацик) се прилагат през деня през 4-часови интервали от време за период от 5 дни. След това гореспоменатата дозировка трябва да се повтори.

Терапията трябва да бъде прекъсвана периодично на интервали от 6 до 12 месеца с оглед възможни промени в развитието на болестта.

Профилактика на инфекции, причинени от херпес симплекс вирус при имунокомпрометирани пациенти

Еднократна доза - 200 mg ацикловир за профилактика (съответстващи на 1 таблетка Ацик) 4 пъти дневно през интервали от 6 часа.

Лечение на варицела и херпес зостер, причинени от варицела зостер вирус

За лечението на варицела и херпес зостер инфекции, трябва да се приемат 800 mg ацикловир 5 пъти дневно през 4 часови интервали. Лечението трябва да продължи 7 дни. Ранното започване на лечение с ацикловир при херпес зостер води до успешно повлияване на болката и може да редуцира честотата на поява на постхерпесната невралгия.

При пациенти с тежък имуен дефицит - трябва да се обсъди интравенозно приложение.

Лечение на пациенти с тежък имуен дефицит

800 mg ацикловир 4 пъти дневно на 6 часа.

Тежко имуносупресирани пациенти, напр. след органна трансплантация или при пациенти с нарушена чревна резорбция - единична доза от 400 mg ацикловир, съответстваща на 2 таблетки Ацик, 4 пъти дневно през интервали от 6 часа.

При пациенти с нарушена чревна резорбция може да бъде приложена суха субстанция ацикловир като интравенозна инфузия.

Продължителността на профилактичното приложение зависи от времетраенето на рисковия период.

Внимание

Описани са случаи на резистентност при имуносупресивни пациенти. При такива пациенти трябва да бъде съобразена дозировката.

При пациенти с костно-мозъчна трансплантация това дозиране обикновено се предшества от интравенозно приложение в продължение на 1 месец. Продължителността на лечение е 6 месеца.

Деца

Инфекции с херпес симплекс вирус

Деца над 2 години приемат дозата за възрастни; деца под 2 години получават половината от дозата за възрастни.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Необходимо е повишено внимание при употреба на ацикловир от пациенти с нарушена бъбречна функция.

Трябва да се осигури и адекватна хидратация.

При лечение на херпес симплекс при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 10 ml/минута) е необходимо коригиране на дозата на 200 mg ацикловир, два пъти дневно, приблизително през 12 часови интервали.



При лечение на херпес зостер дозата трябва да се коригира на 800 mg ацикловир, два пъти дневно, приблизително през 12 часа за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 10 ml/минута). За пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс в граници 10-25 ml/минута) дозата е 800 mg ацикловир, три пъти на ден приблизително през 8 часа.

Начин и продължителност на приложение

Таблетките трябва да бъдат приемани с известно количество течност, за предпочитане след хранене.

Особено пациенти с нарушена бъбречна функция (което се среща по-често при пациенти в напреднала възраст) (вижте точка 4.3), трябва да приемат по време на терапия необходимото количество течности.

За да се постигне най-добър резултат от лечението, ацикловир трябва да се приема колкото е възможно по-скоро след появата на първите кожни реакции.

Особено важно е при случаи на рецидивиращи инфекции на херпес симплекс ацикловир да се приема колкото е възможно по-скоро след появата на първите симптоми на повторното заболяване (напр. сърбеж, усещане за напрежение, първи мехурчета).

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ml/min/1.73 m ²)	Серумен креатинин (μmol/l/mg/dl) Жени Мъже	Дозировка – Еднократна доза
< 10	> 550/ > 750/ > 6.22 > 8.48	200 mg ацикловир, съответстваща на 1 таблетка Ацик 2 пъти дневно през 12 часа
10-25 ml/min		800 mg 3 пъти дневно през 8 часов интервал

4.3. Противопоказания

Ацикловир таблетки, суспензия и интравенозна инфузия е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ацикловир и валацикловир или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти в напреднала възраст

Ацикловир се елиминира чрез бъбречен клирънс, затова при пациенти с бъбречна недостатъчност дозата трябва да се намали (вижте точка 4.2.). Съществува вероятност пациентите в напреднала възраст да са с намалена бъбречна функция и поради това трябва да се обсъжда необходимостта от редуциране на дозата при тази група пациенти. Както пациентите в напреднала възраст, така и пациентите с бъбречна недостатъчност са с повишен риск от развитие на неврологични нежелани лекарствени реакции и трябва внимателно да се наблюдават за проява на такива реакции. В съобщените случаи тези реакции най-общо са обратими след преустановяване на приема. (вижте точка 4.8).

Продължителни или повторни курсове с ацикловир при индивиди с тежък имунодефицит може да доведат до селекция на вирусни щамове с намалена чувствителност, които да не се повлияват от продължаващата терапия с ацикловир (вижте точка 5.1).

Състояние на хидратация

Необходимо е поддържане на адекватна хидратация при пациенти, приемащи високи перорални дози ацикловир.

Има увеличен риск от бъбречно увреждане при едновременна употреба с други нефротоксични лекарства.



Този лекарствен продукт съдържа натрий и лактоза.

Пациенти с рядка наследствена галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Ацикловир се елиминира предимно непроменен с урината чрез активна бъбречна тубулна секреция. Всяко лекарство, прието едновременно, което се конкурира с този механизъм, може да повиши плазмените концентрации на ацикловир. По този начин пробенецид и циметидин повишават AUC на ацикловир и намаляват бъбречния му клирънс. Подобно повишение на плазмените AUC на ацикловир и на активния метаболит на микофенолат мофетил, имуносупресорен агент, използван при трансплантирани пациенти, е наблюдавано при едновременното прилагане на двете лекарства. Независимо от това не е необходима корекция на дозата поради широкия терапевтичен индекс на ацикловир.

Експериментално проучване при петима мъже показва, че едновременната терапия с ацикловир увеличава площта на AUC (*Area Under the Curve*) на теофилин средно с 50%. Препоръчва се да се измерват плазмените концентрации при съпътстващо лечение с ацикловир.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Вижте точка 5.3.

Бременност

Употребата на ацикловир трябва да се обмисля, само ако потенциалната полза превишава възможните рискове.

В постмаркетинговия регистър за бременност и ацикловир са документирани износени бременности при жени, изложени на всяка от формите на ацикловир. Данните в регистъра не показват повишение в броя на вродените дефекти сред пациентите, изложени на ацикловир, в сравнение с цялата популация, както и вродените дефекти не са показали уникалност или последователна закономерност, която да предположи обща причина. Системното приложение на ацикловир в международно признати стандартни тестове не е предизвикало ембриотоксични или тератогенни ефекти у зайци, плъхове и мишки. В нестандартен тест при плъхове са наблюдавани аномалии на плода, но само при такива високи подкожни дози, при които е наблюдавана токсичност за майката. Клиничното значение на тези данни не е сигурно.

Кърмене

След перорален прием на 200 mg ацикловир 5 пъти дневно в майчината кърма е открит ацикловир в концентрации, вариращи от 0,6 до 4,1 пъти съответните плазмени нива. Тези стойности ще изложат кърмачето на дози ацикловир до 0,3 mg/kg дневно. Затова се препоръчва внимание, ако на кърмеща жена се предписва ацикловир.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се преценява способността на пациента за шофиране и работа с машини, трябва да се имат пред вид неговият клиничен статус и профилът на нежеланите лекарствени реакции на ацикловир.

Няма проучвания, изследващи ефекта на ацикловир върху способността за шофиране и работа с машини. Също така не може да се предвиди вреден ефект, изхождайки от фармакологичната активната субстанция.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Категориите за честотата на нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу, са усреднени. За повечето случаи няма подходящи данни за определяне на честотата. В допълнение нежеланите лекарствени реакции могат да варират по своята честота в зависимост от индикациите.

Използвано е следното класифициране на нежеланите лекарствени реакции по отношение на честотата: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

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: тревожност, объркване, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични симптоми, конвулсии, сомнолентност, енцефалопатия, кома

Описаните състояния обикновено са обратими и са съобщавани предимно при пациенти с бъбречна недостатъчност или други предразполагащи фактори (вижте точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, коремни болки

Хепатобилиарни нарушения

Редки: обратимо покачване на стойностите на билирубин и чернодробните ензими

Много редки: хепатит, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: пруритус, обриви (включително фоточувствителност)

Нечести: уртикария, засилено дифузно падане на коса

Засиленото дифузно падане на косата се свързва с широка гама от болестни процеси и лекарства и връзката на това състояние с ацикловир не е сигурна.

Редки: ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: повишение на кръвната урея и креатинин

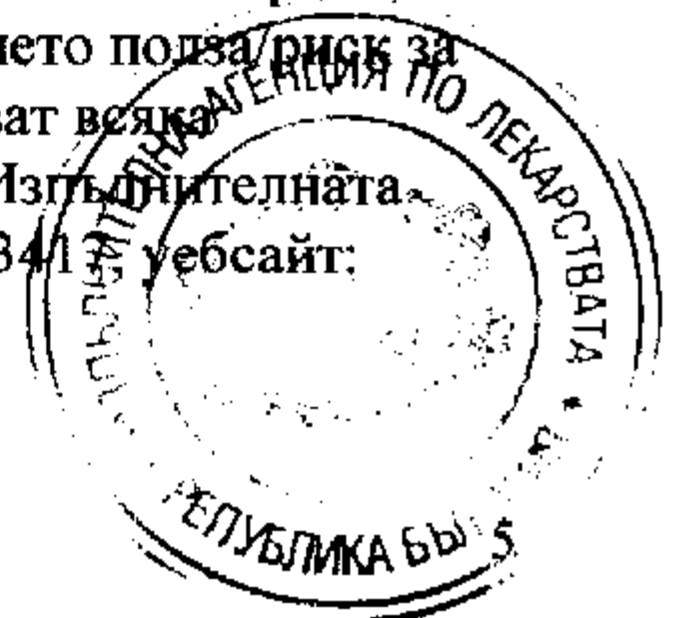
Много редки: остра бъбречна недостатъчност, болка в бъбреците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора, треска

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903413, уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Ацикловир се резорбира само частично в гастроинтестиналния тракт. Пациенти са поглъщали превишаващи дози до 20 g наведнъж без да са наблюдавани токсични ефекти.

Повтарящо се перорално приложение на по-високи дози ацикловир в продължение на няколко дни е свързано със стомашно-чревни смущения (като гадене и повръщане) и с неврологични ефекти (главоболие и обърканост).

Предозиране с интравенозен ацикловир е довело до повишение на серумния креатинин, кръвната урея и последваща бъбречна недостатъчност. Наблюдаваните неврологични ефекти, включващи обърканост, халюцинации, възбуда, припадъци и кома се свързват с предозирането.

Лечение

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност. Хемодиализата значително ускорява отстраняването на ацикловир от кръвообращението и затова се счита средство на избор за овладяване на симптомите на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гуанозинов аналог, виростатик, инхибитор на вирусната ДНК-полимераза

Ацикловир е фармакологично неактивна субстанция, която става виростатичен агент след пенетриране в клетката, която е инфектирана с херпес симплекс вирус (HSV) или варицела зостер вирус (VZV). Активирането на ацикловир се катализира след системно приложение от HSV- или VZV-тимидинкиназа, ензим, който е жизнено необходим на вирусите за тяхната репликация. Опростено може да се каже, че вирусът синтезира свой собствен виростатичен агент.

В детайли се наблюдават следните етапи:

1. Ацикловир преминава през инфектираните с херпес клетки с повишена честота.
2. Вирусната тимидинкиназа, намираща се в тези клетки, фосфорилира ацикловир до ацикловир монофосфат.
3. Клетъчните ензими конвертират ацикловир монофосфат в истински виростатичен агент, напр. ацикловир трифосфат.
4. Ацикловир трифосфат има 10-30 пъти по-силен афинитет към вирусната ДНК-полимераза, отколкото към клетъчната ДНК-полимераза и това селективно инхибира активността на вирусния ензим.
5. Вирусната ДНК-полимераза свързва ацикловир към вирусната ДНК, което води до образуване на верига в ДНК-синтезата.

Общо тези отделни етапи водят до много ефективна редукция на растежа на вируса.

При тест за редукция на плаката е потвърдено, че 0,1 μmol ацикловир/l е необходим за инхибиране растежа на HSV-инфектираните вероклетки /клетъчна култура от бъбречен паренхим на африканска зелена маймуна/, докато 300 μmol ацикловир/l са необходими за инхибиране растежа на неинфектирани клетки.

При тест за редукция на плаката е била измерена ED_{50} инхибиторна концентрация от 0,1 μmol ацикловир/l за HSV-инфектирани вероклетки /клетъчна култура от бъбречен паренхим на африканска зелена маймуна/; за сравнение измерената стойност на инхибиране на 0,1 μmol ацикловир/l - ED_{50} стойността от 300 μmol ацикловир/l е била необходима за инхибиране растежа на неинфектираните вероклетъчни култури.

При неинфектирани клетъчни култури е необходима до 3000 пъти по-висока концентрация на ацикловир за съответното инхибиране.

Спектър на действие *in vitro*



- много чувствителни
херпес симплекс вирус тип I и II
варицела зостер вирус
- чувствителни
вирус Епщайн-Бар
- частично чувствителни към резистентни
цитомегаловирус
- резистентни
аденовируси
шаркови вируси
рибовируси

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция/Плазмена концентрация

Ацикловир се резорбира само частично от гастроинтестиналния тракт. Пиковите плазмени концентрации, определени при *steady state* след повторни перорални дози от 200 mg, 400 mg и 800 mg ацикловир и приложен на всеки 4 часа 5 пъти дневно са били средно $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) и съответно $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Тези стойности се достигат след около $1,5 \pm 0,6$ часа. Съответстващите основни плазмени концентрации средно 4 часа след перорално приложение на ацикловир са били $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) и съответно $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Не е открит ацикловир в тялото 24 часа след прекъсване на лечението.

При имуносупресирани деца на възраст от 3-11 години, които са получили перорални дози от 400 mg ацикловир 5 пъти дневно, съответстващи на 300-650 mg ацикловир/ m^2 площ от телесната повърхност, са били открити средни пикови плазмени концентрации от 5,7 до 15,1 $\mu\text{mol/l}$.

Измерени са били пикови плазмени концентрации от 17,3 и 8,6 $\mu\text{mol/l}$ при деца от 1-6 седмици след приложение на 600 mg ацикловир/ m^2 площ от телесната повърхност, приложен перорално през интервали от 6 часа. Биекспоненциалната кинетика на ацикловир дава възможност да се направи извода, че при високи концентрации ацикловир се приема от тъканите и органите и след това отново преминава в кръвта.

При възрастни обемът на разпределение при *steady state* е $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$ и при новородени и малки деца до 3 месеца е $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$.

Протеинното свързване е между 9 и 33%.

Разпределение в органите

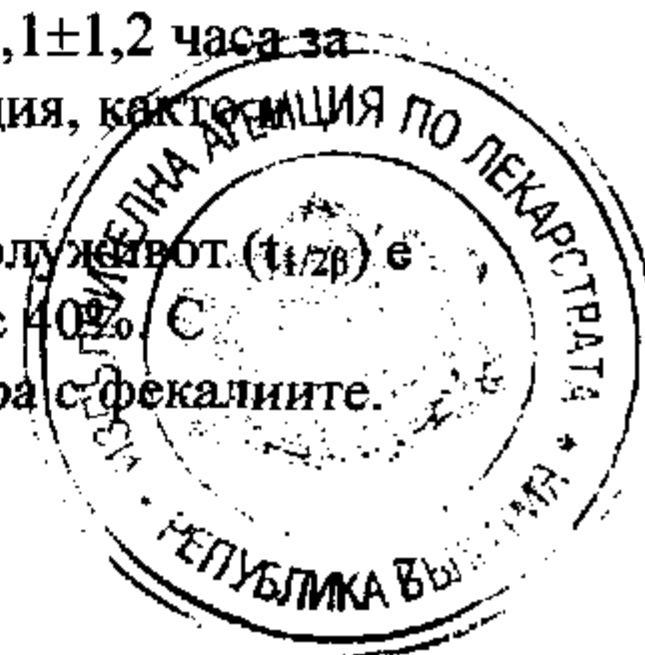
Проучвания при животни са показали, че в сравнение със серумната концентрация, по-високи концентрации на ацикловир се достигат в червата, бъбреците, черния дроб и белите дробове и по-ниски концентрации - в мускулите, сърцето, мозъка, яйчниците и тестисите на животни.

Постмортални проучвания при животни са показали, че ацикловир кумулира в слюнката, вагиналната секреция и във везикуларната течност на херпесните мехурчета, както и в някои органи. 50% от съответните серумни концентрации се достигат в цереброспиналната течност.

Метаболизъм и елиминиране

При пациенти със здрави бъбреци, 62-91% от ацикловир се екскретира в непроменена форма и 10-15% като 9-карбоксиметокси метилгуанин през бъбреците. Плазменият полуживот ($t_{1/2\beta}$) след интравенозно приложение на ацикловир при възрастни е $2,87 \pm 0,76$ часа и $4,1 \pm 1,2$ часа за новородени и деца до 3 месеца. Ацикловир преминава през гломерулна филтрация, както и тубулна секреция.

Ако ацикловир се дава 1 час след приложение на 1 g пробенецид, плазменият полуживот ($t_{1/2\beta}$) е пролонгиран с 18 %, областта под кривата плазмена концентрация е увеличена с 40%. С бионаличност от около 20%, средно 80% от общата доза ацикловир се екскретира с фекалиите.



Средният плазмен полуживот е около 19,5 часа при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Основният плазмен полуживот по време на хемодиализа е 5,7 часа. По време на хемодиализа плазмените концентрации на ацикловир спадат средно с 60%. При пациенти с понижена бъбречна функция не съществува опасност от кумулиране при стойности на креатининовия клирънс по-малки от 10 ml/min/1,73 m² при дозировка 5 x 200 mg ацикловир (отнася се за 10 дози). Независимо от това, лечението на инфекции с херпес симплекс при пациенти с нарушена бъбречна функция не довежда до повишаване на плазмените концентрации на ацикловир - което е било изрично установено при интравенозно приложение на ацикловир - дозата трябва да бъде намалена на 400 mg ацикловир дневно за пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 10 ml/min/1,73 m² (вижте точка 4.2.)

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD₅₀ не може да бъде определена при перорално приложение на ацикловир при мишки и плъхове, тъй като дози, по-високи от 10 g/kg телесно тегло при мишки и 20 g/kg телесно тегло при плъхове не могат да бъдат надвишавани поради физиологични причини и животните са останали живи при лечение с тези дози.

Субакутна токсичност

Мишки са получили перорални дози до 450 mg ацикловир/kg телесно тегло за период над 4 седмици. Всички животни са останали живи и не са показали аномалии.

Хронична токсичност

Приложени са дози до 450 mg ацикловир/kg телесно тегло/ден при мишки за период над 4 седмици. Всички животни са останали живи, не са наблюдавани малформации.

Кучета бигъл са получили перорални дози до 60 mg ацикловир/kg телесно тегло/ден при 12 месечно проучване. Тази доза се е характеризирала с по-висока честота на мукоидална диария и повръщане. Промени в лапите и падане на ноктите са били наблюдавани при няколко кучета, но те са били обратими. Други аномалии не са били наблюдавани.

Плъхове и мишки са получили дози до 450 mg ацикловир/kg телесно тегло/ден за 775 дни, при което не са били наблюдавани никакви промени.

Туморогенен и мутагенен потенциал

При следните тестове не са наблюдавани мутагенни ефекти:

Тест на Еймс със *S. typhimuricum*, клетки от бозайници (СНО клетки) и лимфомен тест при мишки (6-тиогуанин, AA и убаин резистентност) *in vitro*, доминантен летален тест *in vivo* при мишки (25 и 50 mg/kg телесно тегло i.p.) и с лимфоцити от пациенти, които са получили 3 x 5 mg/kg телесно тегло/ден интравенозно за 5 дни или 5 x 200 g ацикловир/ден перорални дози за 5 дни.

Наблюдавани са мутагенни ефекти при следните тестове, при които са били използвани високи и частично цитотоксични концентрации на ацикловир:

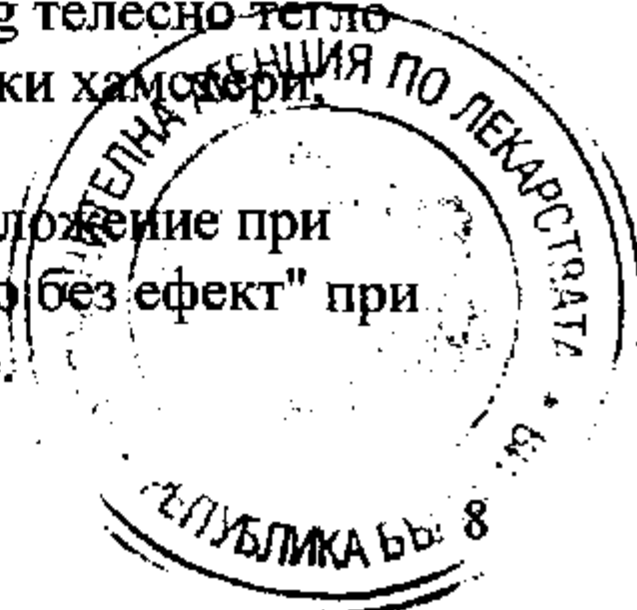
Лимфомни клетки на мишки към тимидинкиназия (ТК) локус

Поради специфичността на ТК-локуса и активирането на ацикловир е възможно да възникнат разклонения в резултат на хромозомна алтерация и селекция.

Наблюдават се хромозомни разкъсвания в човешки лимфоцитни култури *in vitro* при дози от 550 µmol/l. *In vivo* проучвания са показали хромозомни разкъсвания само в клетки на костен мозък на женски плъхове при концентрации 100 mg/kg телесно тегло интравенозно; този ефект не е наблюдаван при мъжки плъхове.

Интраперитонеалното приложение на 100 mg/kg телесно тегло не е довело до хромозомни промени при китайски хамстери, докато дози от 500 mg/kg телесно тегло са довели до такива и тази концентрация е била свързана също с обща токсичност. Дози от 50 mg/kg телесно тегло интравенозно не са довели до хромозомни разкъсвания при плъхове и китайски хамстери, съответстващи на "ниво без ефект" от около 200 µmol/l.

Проучвания на гонадната концентрация на ацикловир след интравенозно приложение при мъжки и женски плъхове са показали тъканни концентрации от 1/3 от "нивото без ефект" при женски плъхове и по-малко от 1/10 от "нивото без ефект" при мъжки плъхове.



Няма основание за определяне стойността на прага за възможни мутагенни ефекти на ацикловир, тъй като достигането на такава стойност може да бъде изключено дори при приложена максималната перорална доза от 5 x 800 mg ацикловир. Това показва, че не съществува мутагенен риск.

При тест за трансформация с фибробласти на мишки и концентрация от 220 $\mu\text{mol/l}$ ацикловир се е променило поведението при растеж на монослойни клетъчни култури (фокуси тип III). Продължителни проучвания (2 години) при плъхове и мишки са показали, че ацикловир няма канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

1. Тератогенен ефект/Ембриотоксичност

Не са били наблюдавани токсични за майката ефекти и аномалии в развитието или малформации във фетусите на млади плъхове, които са получили субкутанни дози до 25 mg ацикловир/kg телесно тегло два пъти дневно по време на фазата на органогенеза между 7 и 17 ден или респективно 6 и 15 ден от гестацията. Не са били наблюдавани токсични за майката ефекти и нежелани реакции при развитието на ембрионите или фетусите след интравенозно или субкутанно приложение на дози до 25 mg ацикловир/kg телесно тегло два пъти дневно при зайци между 6-ия и 18 ден от гестацията (фаза на органогенеза).

Независимо от това гореспоменатите стандартни тестове не са показали ембриотоксични или тератогенни ефекти на ацикловир, фетални малформации (анопталмия и деформации на опашките) са били наблюдавани на 10 ден от гестацията (по време на органогенезата) при по-нататъшно проучване, при което ацикловир е бил приложен субкутанно на плъхове при доза от 3 x 100 mg ацикловир/kg телесно тегло. Токсични ефекти за майката (нефротоксичност) са били наблюдавани при гореспоменатата доза. Плазмените концентрации при женските животни са били 43-58 пъти, 67-90 пъти и 153-167 пъти по-високи от основните плазмени концентрации на ацикловир при *steady state* при хора след многократни дози от 800 mg, 400 mg и респективно 200 mg (приложени 5 пъти дневно на всеки 4 часа), така че клиничната значимост на тези експериментални находки е под въпрос.

2. Фертилитет

Нежеланите ефекти - по-голямата част от които са обратими, върху сперматогенезата при плъхове и кучета бигъл, са били наблюдавани само при дози ацикловир, които са били значително над нормалните терапевтични дози.

Експерименти, обхващали над две генерации мишки, които са получили перорални дози до 450 mg ацикловир/kg телесно тегло/ден, не са показали ефекти върху фертилитета.

Няма данни за влияние върху фертилитета при жени при перорално приложение на ацикловир. При мъже перорално приложеният ацикловир не оказва влияние върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Коповидон

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

4 години от датата на производство.



Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Няма специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка, съдържаща 25 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални инструкции за употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.No: 20020356

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

Първо разрешение за употреба: 13.05.2002
Подновяване на РУ: 02.08.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020

