

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACICLOVIR JELFA, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 250 mg acyklowiru w postaci acyklowiru sodowego.

Substancja o znanym działaniu: sól.

Każda fiolka zawiera 24,4 mg (1,06 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (лиофилізованы)

Biała lub biaława masa (лиофилізат) w postaci zestalonej lub częściowo rozdrobnionej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aciclovir Jelfa jest wskazany w następujących przypadkach:

- leczenie i profilaktyka zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*)
 - u pacjentów poddawanych transplantacji szpiku kostnego;
 - podczas indukcyjno-remisyjnej terapii pacjentów z ostrą białaczką;
- leczenie pierwotnych i nawracających zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster*) u pacjentów z obniżoną odpornością;
- leczenie półpaśca o ciężkim przebiegu (zakażenia wirusem *Varicella zoster*) u pacjentów z prawidłową odpornością;
- leczenie ciężkiego, pierwotnego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych;
- leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu;
- leczenie zakażenia wirusem opryszczki u noworodków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Aciclovir Jelfa należy podawać jedynie w powolnej infuzji dożylniej podawanej przez godzinę. Produktu leczniczego Aciclovir Jelfa nigdy nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie (patrz punkt 6.6).

Czas trwania leczenia

U pacjentów z opryszczkowym zapaleniem mózgu leczenie produktem leczniczym Aciclovir Jelfa trwa 10 dni. U noworodków z zakażeniem wirusem opryszczki leczenie produktem leczniczym Aciclovir Jelfa trwa zwykle 14 - 21 dni. U pacjentów z innymi zakażeniami wirusem opryszczki pospolitej oraz u pacjentów z półpaścem czas leczenia produktem leczniczym Aciclovir Jelfa to zwykle 5 dni, ale czas ten może ulec zmianie w zależności od stanu pacjenta i reakcji na leczenie. Czas trwania zapobiegawczego stosowania produktu leczniczego Aciclovir Jelfa określa długość okresu zagrożenia zakażeniem.

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć możliwie najszybciej po pojawieniu się objawów i rozpoznaniu.

Przedstawione poniżej dawkowanie dotyczy osób dorosłych i dzieci z prawidłową czynnością nerek (patrz także: „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

U pacjentów z zakażeniem wywołanym przez wirusa opryszczki pospolitej (z prawidłową oraz z obniżoną odpornością) oraz u pacjentów z zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (z prawidłową odpornością) należy stosować produkt leczniczy Aciclovir Jelfa w dawce 5 mg/kg masy ciała (mc.) co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów z obniżoną odpornością i z zakażeniami wywołanymi przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca oraz u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem mózgu, produkt leczniczy Aciclovir Jelfa należy stosować w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Noworodki, niemowlęta oraz dzieci w wieku 12 lat i poniżej

Dawka produktu leczniczego Aciclovir Jelfa u niemowląt i dzieci jest obliczana na podstawie masy ciała.

U dzieci z zakażeniem wywołanym przez wirusa opryszczki pospolitej (z prawidłową lub z obniżoną odpornością) oraz u dzieci z zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (z prawidłową odpornością) należy stosować produkt leczniczy Aciclovir Jelfa w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

U dzieci z obniżoną odpornością i z zakażeniami wywołanymi przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca oraz u dzieci z opryszczkowym zapaleniem mózgu, produkt leczniczy Aciclovir Jelfa należy stosować w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawkowania zależna od stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Zalecany schemat dawkowania w leczeniu rozpoznanej lub podejrzewanej opryszczki noworodków obejmuje podawanie produktu leczniczego Aciclovir Jelfa w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin przez 21 dni w przypadku zakażenia rozsianego lub zakażenia ośrodkowego układu nerwowego albo przez 14 dni w przypadku choroby ograniczonej do skóry i błon śluzowych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawki uzależniona od stopnia zaburzenia (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i odpowiednio dostosować dawkowanie (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”). Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Aciclovir Jelfa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ustala się na podstawie klirensu kreatyniny wyrażonego w mL/minutę u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat oraz w mL/minutę/1,73 m² powierzchni ciała (pc.) u niemowląt i dzieci w wieku do 12 lat. Sugerowane są następujące modyfikacje dawkowania:

Tabela 1: Zalecane dostosowanie dawki u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z zaburzeniami czynności nerek w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej lub ospy wietrznej i półpaśca

<u>Klirens kreatyniny</u>	<u>Dawkowanie w leczeniu zakażenia wywołanego przez wirusa opryszczki pospolitej lub wirusa ospy wietrznej i półpaśca</u>	<u>Dawkowanie w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu lub u pacjentów z obniżoną odpornością oraz z zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca</u>
<u>25 - 50 mL/min</u>	<u>5 mg/kg mc. co 12 godzin</u>	<u>10 mg/kg mc. co 12 godzin</u>
<u>10 - 25 mL/min</u>	<u>5 mg/kg mc. co 24 godziny</u>	<u>10 mg/kg mc. co 24 godziny</u>
<u>0 - 10 mL/min</u>	<u>2,5 mg/kg mc. co 24 godziny</u>	<u>5 mg/kg mc. co 24 godziny</u>
<u>Pacjenci poddawani hemodializie</u>	<u>2,5 mg/kg mc. co 24 godziny po cyklu dializy.</u>	<u>5 mg/kg mc. co 24 godziny po cyklu dializy.</u>

Dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 50 mL/min nie jest konieczne.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki u noworodków, niemowląt oraz dzieci w wieku 12 lat i poniżej, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w leczeniu zakażenia wywołanego przez wirusa opryszczki pospolitej lub wirusa ospy wietrznej i półpaśca:

<u>Klirens kreatyniny</u>	<u>Dawkowanie w leczeniu zakażenia wirusem opryszczki pospolitej lub ospy wietrznej i półpaśca</u>	<u>Dawkowanie w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu lub u pacjentów z obniżoną odpornością oraz z zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca</u>
<u>25-50 mL/min/1,73 m² pc.</u>	<u>10 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>	<u>20 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>
<u>10-25 mL/min/1,73 m² pc.</u>	<u>5 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>	<u>10 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>
<u>0-10 mL/min/1,73 m² pc.</u>	<u>2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>	<u>5 mg/kg mc. dwa razy na dobę</u>
<u>Pacjenci poddawani hemodializie</u>	<u>2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę po dializie.</u>	<u>5 mg/kg mc. dwa razy na dobę po dializie.</u>

Dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 50 mL/min nie jest konieczne.

Pacjenci poddawani hemodializie

Stężenie acyklowiru zmniejsza się podczas dializy. Po każdej dializie należy odpowiednio dobrać dawkę produktu leczniczego.

Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Nie jest konieczna zmiana dawek przy odpowiednio zachowanych odstępach między dawkami.

Pacjenci z otyłością

U pacjentów z otyłością, którym acyklowir podawany jest dożylnie w dawce wyliczonej na podstawie ich rzeczywistej masy ciała, mogą wystąpić zwiększone stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2). Z tego powodu należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z otyłością, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów w podeszłym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (acyklowir) lub walacyklowir.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawki podawane drogą dożylną należy podawać w postaci infuzji trwającej jedną godzinę w celu uniknięcia wytrącania się acyklowiru w nerkach. Należy unikać szybkiego podawania produktu leczniczego ani nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, toteż dawkę produktu leczniczego u osób z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć. Również u pacjentów w podeszłym wieku, u których ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek jest podwyższone, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2). Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i z tego względu obie te grupy należy uważnie obserwować. Zgłaszane dotąd objawy były zwykle przemijające i ustępowały po przerwaniu podawania produktu leczniczego Aciclovir Jelfa (patrz punkt 4.8).

Stosowanie dożylny acyklowiru wymaga utrzymywania odpowiedniego nawodnienia pacjenta. Na dostateczne nawodnienie zapobiegające krystalurii wskazuje dobowy diureza nie mniejsza niż 500 mL/1g podanego produktu leczniczego. Zaleca się podawanie płynów w ilości nie mniejszej niż 1 litr/1 g podanego acyklowiru na dobę.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów odwodnionych, leczonych dużymi dawkami acyklowiru, np. z powodu opryszczkowego zapalenia mózgu, mających w wywiadzie choroby nerek lub otrzymujących jednocześnie inne leki o działaniu nefrotoksycznym. Wymienione stany zwiększają ryzyko uszkodzenia nerek przez acyklowir.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania dożylny acyklowiru łącznie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

Długotrwałe lub wielokrotne podawanie acyklowiru osobom z ciężkim upośledzeniem odporności może prowadzić do selekcji szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, które mogą nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem (patrz punkt 5.1).

Nie oceniono korelacji między aktywnością przeciwwirusową leku *in vitro* a skutecznością kliniczną.

Aciclovir Jelfa, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera 24,4 mg sodu na fiolkę co odpowiada 1,22 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Oznacza to możliwość spożycia maksymalnie 165,92 mg sodu na dobę, co odpowiada 8,30% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem poprzez aktywne wydzielanie w kanalikach nerkowych. Jakikolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm mogą podwyższać stężenie acyklowiru w osoczu krwi.

Probenecyd i cymetydyna zwiększają pole powierzchni pod krzywą (*ang. Area Under the Curve*, AUC) acyklowiru w tym mechanizmie i zmniejszają klirens nerkowy. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru.

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Aciclovir Jelfa w infuzji razem z lekami, które współzawodniczą z acyklowirem o wydalenie, ze względu na możliwość zwiększenia się stężenia w osoczu jednego lub obu leków, czy też ich metabolitów. Podczas jednoczesnego stosowania acyklowiru i mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego podawanego pacjentom po przeszczepach, wykazano zwiększenie pola pod krzywą (AUC) acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu.

W przypadku jednoczesnego podawania litu wraz z dużymi dożylnymi dawkami acyklowiru należy dokładnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi ze względu na ryzyko jego toksyczności. Należy zachować także ostrożność (z monitorowaniem zmian w czynności nerek) podczas podawania dożylny produktu leczniczego Aciclovir Jelfa razem z lekami wpływającymi na czynność nerek (cyklosporyna, takrolimus).

Badanie eksperymentalne przeprowadzone z udziałem pięciu mężczyzn wykazało, że jednocześnie stosowanie acyklowiru zwiększa wartość AUC całkowitej podawanej teofiliny o około 50%. Zaleca się oznaczanie stężenia teofiliny w osoczu podczas leczenia skojarzonego z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących acyklowiru stosowanego dożylnie przez kobiety w ciąży. Dane dotyczące acyklowiru stosowanego doustnie u dużej liczby kobiet w ciąży wskazują, że acyklowir nie działa szkodliwie na przebieg ciąży lub zdrowie płodu/novorodka. Dane z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane, ale prawdopodobnie jest małe. O ile wiadomo, nie ma zagrożenia w przypadku krótkotrwałego stosowania acyklowiru w ciężkich przypadkach.

Acyklowir można stosować w ciąży wyłącznie jeśli w opinii lekarza spodziewana korzyść z jego podania kobiecie w ciąży przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Acyklowir przenika do mleka ludzkiego w ograniczonych ilościach.

Maksymalna ilość acyklowiru, jaką niemowlę może spożywać przez mleko matki, stanowi tylko niewielki procent dawki dozwolonej dla niemowlęcia. W związku z tym nie ma zastrzeżeń, aby karmić piersią podczas krótkotrwałego leczenia. W przypadku długotrwałego stosowania zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Brak informacji dotyczących wpływu acyklowiru na płodność u kobiet. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 20 pacjentów płci męskiej z prawidłową liczbą plemników w nasieniu wykazano, że acyklowir podawany doustnie przez maksymalnie 6 miesięcy w dawkach do 1 g na dobę nie miał istotnego klinicznie wpływu na liczbę plemników, ich budowę lub ruchliwość.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acyklowir podawany w postaci infuzji dożylnych jest zwykle stosowany u pacjentów hospitalizowanych, toteż informacja o wpływie produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie ma tu zazwyczaj zastosowania. Nie przeprowadzono żadnych badań mających na celu ocenę wpływu acyklowiru na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawione poniżej częstości działań niepożądanych są jedynie przybliżone. W większości przypadków nie było dostępnych danych, umożliwiających oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych, która może również zmieniać się w zależności od wskazań do leczenia. Częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie wskaźników hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby krwinek białych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: bóle głowy, zawroty głowy, pobudzenie, splątanie, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia mowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, sennaść, encefalopatia, śpiączka

Powyższe zdarzenia są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: zapalenie żył

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty

Bardzo rzadko: biegunka, bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Bardzo rzadko: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczką, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, pokrzywka, wysypka (w tym nadwrażliwość na światło)

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy

Obserwowano czasami nagłe zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów otrzymujących acyklowir dożylnie. Należy sądzić, że zależało to od maksymalnego stężenia acyklowiru w osoczu i od stanu nawodnienia pacjenta. Aby tego uniknąć, produktu leczniczego nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego, ale wyłącznie w postaci powolnego wlewu dożylnego trwającego ponad jedną godzinę.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, ból nerek

Należy utrzymywać właściwy stan nawodnienia pacjenta. Zaburzenie czynności nerek zwykle szybko ustępuje po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu acyklowiru. W wyjątkowych przypadkach może jednak dojść do ostrej niewydolności nerek.

Ból nerek może wiązać się z niewydolnością nerek oraz obecnością kryształów w moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: zmęczenie, gorączka, miejscowe reakcje zapalne

Po wynacznieniu acyklowiru wskutek nieprawidłowego podawania dożylnego, obserwowano ciężkie miejscowe reakcje zapalne, czasami prowadzące do martwicy tkanek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania notowano w przypadkach podania acyklowiru w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w nadmiernej dawce, oraz u pacjentów, u których była zaburzona równowaga wodno-elektrolitowa.

Obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi, zaburzenia czynności nerek. Mogą wystąpić zaburzenia świadomości znacznego stopnia, drgawki i śpiączka.

Do krystalizacji acyklowiru w kanalikach nerkowych dochodzi, kiedy stężenie w kanaliku przekracza 2,5 mg/mL.

Zaleca się podawanie płynów w ilości zapewniającej diurezę przekraczającą 500 mL/1 g produktu leczniczego podanego we wlewie.

Hemodializa 6 godzinna może obniżyć stężenie acyklowiru w surowicy o 60% i może być brana pod uwagę jako metoda postępowania w przypadku objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J 05 AB 01

Mechanizm działania

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który w warunkach *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie się wirusów typu herpes, w tym Herpes simplex (HSV) typu 1 i 2, wirusa Varicella-zoster (VZV), wirusa Epsteina-Barr (EBV), a także wirusa cytomegalii (CMV).

W hodowlach komórkowych acyklowir wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe na wirusa HSV-1, a następnie (wg. malejącej aktywności) na wirusa HSV-2, VZV, EBV oraz CMV. Hamujące działanie acyklowiru na wirusy HSV-1, HSV-2, VZV i EBV jest wysoce wybiórcze.

Acyklowir jest lekiem prekursorowym. W zakażonych wirusem komórkach jest fosforylowany przy udziale kinazy wirusowej, w wyniku czego powstaje trifosforan acyklowiru, który działa jako inhibitor oraz substrat wirusowej polimerazy DNA. Włączenie trifosforanu acyklowiru w łańcuch nowosyntetyzowanego wirusowego DNA wyklucza lub bardzo ogranicza jego dalszą replikację. Procesy fosforylacji i akumulacji trifosforanu acyklowiru zachodzą tylko w komórkach zakażonych wirusem bez zaburzania normalnych procesów komórkowych, dzięki czemu toksyczność leku dla komórki człowieka jest niewielka.

Mechanizm oporności

Oporność zwykle spowodowana jest fenotypem wykazującym niedobór kinazy tymidynowej, opisywano również przypadki będące wynikiem zmian dotyczących kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA wirusa.

Wrażliwość

Długotrwałe lub powtarzane leczenie acyklowirem u pacjentów ze znacznym niedoborem odporności może prowadzić do selekcji szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, które mogą nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem. Poddawanie *in vitro* wyizolowanych szczepów wirusa opryszczki pospolitej działaniu acyklowiru prowadzi także do powstania szczepów o zmniejszonej wrażliwości. Związek pomiędzy wrażliwością izolowanych wirusów opryszczki pospolitej określoną *in vitro*, a działaniem leczniczym acyklowiru jest jak dotychczas niewyjaśniony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych średnie maksymalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym (CSS_{max}) po trwającej jedną godzinę infuzji dożylniej acyklowiru w dawce 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. i 15 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 mikromoli (5,1 mikrogram/mL), 43,6 mikromoli (9,8 mikrogram/mL), 92 mikromole (20,7 mikrogram/mL) i 105 mikromoli (23,6 mikrogram/mL). Odpowiadające wartości minimalne (CSS_{min}) po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 mikromole (0,5 mikrogram/mL), 3,1 mikromoli (0,7 mikrogram/mL), 10,2 mikromoli (2,3 mikrogram/mL) i 8,8 mikromoli (2,0 mikrogram/mL). U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia obserwowano podobne

wartości CSS_{max} i CSS_{min} , gdy dawkę 250 mg/m² pc. zastąpiono dawką 5 mg/kg mc., a dawkę 500 mg/m² pc. zastąpiono dawką 10 mg/kg mc. W przypadku noworodków i niemowląt (w wieku od 0 do 3 miesięcy) leczonych dawkami acyklowiru wynoszącymi 10 mg/kg mc. podawanymi w jednogodzinny wlew dożylny co 8 godzin, wartość CSS_{max} wynosiła 61,2 mikromole (13,8 mikrogram/mL), a wartość CSS_{min} wynosiła 10,1 mikromoli (2,3 mikrogram/mL). W przypadku odrębnej grupy noworodków leczonych dawkami 15 mg/kg mc. co 8 godzin wykazano proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości, tzn. wartość C_{max} wyniosła 83,5 mikromoli (18,8 mikrogram/mL), a wartość C_{min} wyniosła 14,1 mikromoli (3,2 mikrogram/mL).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosząca 26 L wskazuje, że acyklowir ulega dystrybucji w TBW (całkowita woda organizmu). Wartości pozornej objętości dystrybucji po podaniu doustnym (V_d/F) wahały się od 2,3 do 17,8 L/kg. Ponieważ acyklowir wiąże się w niewielkim stopniu z białkami osocza (od 9 do 33%), nie przewiduje się wystąpienia interakcji związanych z wypieraniem acyklowiru przez inne leki z miejsc wiązania. Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 50% stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

Metabolizm i eliminacja

Podstawową drogą eliminacji jest wydalenie w postaci niezmetabolizowanej (45 - 91% po podaniu dożylnym) przez filtrację i czynne wydalenie kanalikowe. 9-karboksymetoksymetyloguanina, stanowiąca od 10 do 15% dawki wydalonej z moczem, jest jedynym znaczącym metabolitem acyklowiru.

Okres półtrwania acyklowiru u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2,9 godziny.

U noworodków i niemowląt (w wieku 0-3 miesięcy) leczonych acyklowirem w dawce 10 mg/kg mc. okres półtrwania w osoczu wynosił 3,8 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek okres półtrwania acyklowiru był przedłużony do około 19 godzin. Przeciętny okres półtrwania podczas hemodializy wynosi 5,7 godziny. Hemodializa zmniejsza stężenie acyklowiru nawet o 60%.

U pacjentów w podeszłym wieku klirens ogólnoustrojowy acyklowiru zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny; nie wpływa to znacząco na okresie półtrwania w fazie końcowej.

Pacjenci z otyłością, którym podawano dożylnie dawki acyklowiru obliczone na podstawie całkowitej masy ciała, mieli większe stężenia maksymalne niż pacjenci o prawidłowej masie ciała otrzymujący dawkę obliczoną na podstawie całkowitej masy ciała. Jednak u pacjentów z otyłością ołbrzymią (n=7), którym podano dożylnie dawki acyklowiru obliczone na podstawie idealnej, a nie całkowitej masy ciała, maksymalne stężenia były o 29,3% mniejsze niż u pacjentów z prawidłową masą ciała otrzymujących dawkę obliczoną na podstawie całkowitej masy ciała. Konsekwencje mniejszych stężeń maksymalnych pod względem skuteczności są nieznane.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka acyklowiru stosowanego dożylnie w badanych dawkach (patrz powyżej) nie ma charakteru liniowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Wyniki licznych badań dotyczących mutagenności przeprowadzanych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują na małe prawdopodobieństwo tego, że acyklowir stanowi jakiegokolwiek zagrożenia genetycznego dla człowieka.

Rakotwórczość

W długookresowych badaniach na szczurach i na myszach nie stwierdzono, aby acyklowir wywierał działanie rakotwórcze.

Działanie teratogenne

Ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru, w uznanych międzynarodowo standardowych testach, nie powodowało działania embriotoksycznego ani teratogennego u królików, szczurów i myszy.

W badaniach niestandardowych na szczurach występowanie wad płodów odnotowano jedynie po podaniu podskórnym acyklowiru w tak dużych dawkach, że były toksyczne dla matek.

Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

Wpływ na płodność

Po podaniu acyklowiru szczurom i psom w dawkach znacząco większych niż dawki terapeutyczne odnotowano przemijające w znacznym stopniu działania niepożądane na proces spermatogenezy związane z ogólną toksycznością. Badanie obejmujące dwa pokolenia myszy nie wykazało wpływu acyklowiru (podawanego doustnie) na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Liofilizatu nie wolno rozpuszczać w roztworach zawierających bakteriostatyczne parahydroksybenzoesany lub alkohol benzyłowy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 fiolek szklanych w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór acyklowiru należy przygotowywać w warunkach aseptycznych bezpośrednio przed podaniem. Roztwór, w którym pojawi się zmętnienie lub krystalizacja (przed lub podczas wlewu) należy usunąć.

Przygotowanie roztworu acyklowiru

Do fiołki z liofilizatem dodać 10 mL wody do wstrzykiwań lub 10 mL roztworu chlorku sodu 0,9% do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór zawiera 25 mg acyklowiru w 1 mL.

Nie wolno stosować rozpuszczalników zawierających alkohol benzyłowy lub parahydroksybenzoesany (może wytrącić się osad).

Po rozpuszczeniu suchej substancji w fiołce przygotowany roztwór przed dodaniem do roztworu do infuzji należy starannie obejrzyć celem wykrycia ewentualnych zanieczyszczeń.

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

Roztwory acyklowiru mają pH 10,5 - 12 co może być przyczyną reakcji z metalem (np. częściami strzykawki).

Należy dodać wymaganą objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Aciclovir Jelfa do wybranego roztworu do infuzji zgodnie z poniższymi zaleceniami i mocno wstrząsać, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości.

Odpowiednią dawkę acyklowiru należy dodać do roztworu do infuzji, tak, aby stężenie nie było większe niż 5 mg/mL.

Przygotowany roztwór acyklowiru można dodać do następujących roztworów do infuzji:

- roztwór chlorku sodu 0,45% lub 0,9%;
- roztwór chlorku sodu 0,45% z roztworem glukozy 2,5%;
- złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna).

Wymaganą dawkę acyklowiru podaje się w powolnym wlewie dożylnym ze stałą szybkością, w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Produkt leczniczy Aciclovir Jelfa można podawać za pomocą pompy infuzyjnej o kontrolowanej szybkości infuzji.

W przypadku osób dorosłych zaleca się używanie worków infuzyjnych zawierających 100 mL roztworu do infuzji, nawet jeżeli uzyskiwałoby się wówczas stężenie acyklowiru znacznie poniżej 5 mg/mL (0,5% w/v). Zatem jeden worek infuzyjny o objętości 100 mL może być używany dla dowolnej dawki pomiędzy 250 mg a 500 mg acyklowiru (10 mL do 20 mL roztworu), natomiast dla dawek 500 mg do 1000 mg musi zostać użyty drugi worek.

U dzieci ilość roztworu do infuzji należy dostosować do wieku i masy ciała.

Roztworów acyklowiru nie wolno stosować miejscowo, domięśniowo, podskórnio, doustnie ani do oczu (są to roztwory silnie alkaliczne, pH 10,5 - 12). Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu acyklowiru ze skórą lub śluzówkami, należy go dokładnie zmyć wodą z mydłem. W przypadku dostania się roztworu do oka należy szybko przemyć je dużą ilością wody, najlepiej bieżącej.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego należy sprawdzić termin ważności podany na opakowaniu i nie stosować produktu leczniczego po jego upływie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4052

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO