

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Hikma, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Aciclovir Hikma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg acyklowiru w postaci soli sodowej.
Każda fiolka zawiera 500 mg acyklowiru w postaci soli sodowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: zawiera sól (37,8 mg, ok. 1,64 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aciclovir Hikma jest wskazany w następujących przypadkach:

- leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzoną odpornością oraz leczenie pierwotnego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych o ciężkim przebiegu klinicznym u pacjentów z prawidłową odpornością,
- zapobieganie zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzoną odpornością,
- leczenie półpaśca (zakażenia wirusem *Varicella-zoster*) u pacjentów bez zaburzenia odporności, u których można spodziewać się ciężkiego przebiegu choroby,
- leczenie pierwotnych i nawracających zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) u pacjentów z zaburzoną odpornością,
- leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu,
- leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u noworodków i niemowląt w wieku do 3 miesięcy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Pacjentom z zakażeniem wywołanym przez wirusa opryszczki pospolitej (z wyjątkiem pacjentów z opryszczkowym zapaleniem mózgu) lub z zakażeniem wywołanym przez wirusa

ospy wietrznej i półpaśca należy stosować produkt leczniczy Aciclovir Hikma w dawce 5 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek (patrz: „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek”).

Pacjentom z zaburzoną odpornością i z zakażeniami wywołanymi przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca oraz pacjentom z opryszczkowym zapaleniem mózgu produkt leczniczy Aciclovir Hikma należy podawać w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek (patrz: „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek”).

U pacjentów otyłych, którym acyklowir podawano dożylnie w dawkach wyliczonych na podstawie rzeczywistej masy ciała, można obserwować zwiększenie stężenia produktu leczniczego w osoczu (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów otyłych, a w szczególności tych z zaburzeniem czynności nerek bądź w wieku podeszłym, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież:

Dawkę produktu leczniczego Aciclovir Hikma przeznaczoną dla dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat należy wyliczać na podstawie pola powierzchni ciała (pc.).

Dzieciom w wieku 3 miesięcy lub starszym z zakażeniem wywołanym przez wirusa opryszczki pospolitej (z wyjątkiem dzieci z opryszczkowym zapaleniem mózgu) lub zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca należy podawać produkt leczniczy Aciclovir Hikma w dawkach 250 mg/m² pc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Dzieciom z zaburzoną odpornością i z zakażeniami wywołanymi przez wirus ospy wietrznej i półpaśca oraz dzieciom z opryszczkowym zapaleniem mózgu produkt leczniczy Aciclovir Hikma należy podawać w dawkach 500 mg/m² pc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Dawkę produktu leczniczego Aciclovir Hikma przeznaczonego dla noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia należy wyliczać na podstawie masy ciała.

Zalecany schemat dawkowania w przypadku niemowląt leczonych z powodu stwierdzonego lub podejrzanego zakażenia wirusem opryszczki polega na podawaniu acyklowiru w infuzji dożylnej 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 niemowląt i dzieci z zaburzeniem czynności nerek wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawkowania uzależniona od stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek”).

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość występowania zaburzenia czynności nerek i wynikającą z tego konieczność odpowiedniego dostosowania dawki (patrz „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek” poniżej).

Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Podczas stosowania produktu leczniczego Aciclovir Hikma pacjentom z zaburzeniem czynności nerek należy zachować ostrożność. Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek modyfikuje się na podstawie klirensu kreatyniny wyrażonego w ml/min u dorosłych i młodzieży oraz w ml/min/1,73 m² u niemowląt i dzieci poniżej 13 lat. Sugeruje się następujące zmiany dawkowania:

Dostosowanie dawki u dorosłych i młodzieży:

Klirens kreatyniny	Dawka
25 do 50 ml/min	Dawkę zalecaną powyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 12 godzin.
10 do 25 ml/min	Dawkę zalecaną powyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (bezmocz) do 10 ml/min	U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) dawkę zalecaną powyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny. Pacjentom poddawanych hemodializie należy podawać dawkę zalecaną powyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny oraz po cyklu dializy.

Dostosowanie dawki u niemowląt i dzieci

Klirens kreatyniny	Dawka
25 do 50 ml/min/1,73 m ²	Dawkę zalecaną powyżej (250 lub 500 mg/ m ² pc. albo 20 mg/kg mc.) należy podawać co 12 godzin.
10 do 25 ml/min/1,73 m ²	Dawkę zalecaną powyżej (250 lub 500 mg/ m ² pc. albo 20 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (bezmocz) do 10 ml/min/1,73 m ²	W przypadku pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) dawkę zalecaną powyżej (250 lub 500 mg/ m ² pc. albo 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny. W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie dawkę zalecaną powyżej (250 lub 500 mg/m ² pc. albo 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny oraz po cyklu dializy.

Sposób podawania:

Podanie dożylnie

Powolny jednogodzinny infuzja dożylna.

Stosowanie produktu leczniczego Aciclovir Hikma trwa zwykle 5 dni, ale czas ten może ulec zmianie w zależności od stanu pacjenta i reakcji na leczenie. Leczenie w przypadku opryszczkowego zapalenia mózgu trwa zwykle 10 dni. Leczenie zakażenia wirusem opryszczki pospolitej u noworodków trwa zwykle 14 dni w przypadku zakażeń skóry i błon śluzowych oraz 21 dni w przypadku choroby rozsianej lub choroby obejmującej ośrodkowy układ nerwowy.

Czas trwania zapobiegawczego stosowania produktu leczniczego Aciclovir Hikma określa długość okresu zagrożenia zakażeniem.

Instrukcje dotyczące rekonsytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, tj. acyklowir lub walacyklowir, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów otrzymujących acyklowir dożylnie lub w dużych dawkach doustnie utrzymać odpowiednie nawodnienie organizmu.

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*).

Ryzyko zaburzenia czynności nerek zwiększa się wraz z jednoczesnym stosowaniem innych leków nefrotoksycznych. Wymagane jest zachowanie ostrożności w przypadku podawania dożylnego acyklowiru łącznie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami i niezabezpieczoną skórą.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku:

Acyklowir jest usuwany z organizmu poprzez nerki, stąd też pacjenci z zaburzeniem czynności nerek wymagają zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku wskaźnik całkowitego oczyszczania organizmu z acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensiem kreatyniny. Należy zwrócić szczególną uwagę na zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzonym klirensiem kreatyniny. Zaleca się, aby przed podaniem dużych dawek acyklowiru ocenić stan nawodnienia organizmu pacjenta oraz oznaczyć u niego klirens kreatyniny. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku, u których może występować zaburzenie czynności nerek pomimo normalnego stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych. W związku z tym wymagają oni uważnego monitorowania pod względem pojawienia się objawów wskazujących

na wystąpienie tych działań niepożądanych. W zgłaszanych przypadkach reakcje te ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Aciclovir Hikma w dużych dawkach (np. w przypadku opryszczkowego zapalenia mózgu) należy zapewnić specjalistyczną opiekę nefrologiczną, zwłaszcza w przypadku pacjentów odwodnionych lub mających jakiegokolwiek zaburzenie czynności nerek.

Po rekonstytucji produkt leczniczy Aciclovir Hikma ma pH wynoszące ok. 11 i nie powinien być podawany doustnie.

Długotrwałe lub wielokrotne stosowanie acyklowiru u pacjentów ze znacznie zaburzoną odpornością może powodować wyselekcjonowanie szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest usuwany z organizmu głównie w postaci niezmienionej z moczem poprzez mechanizm aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Każdy stosowany jednocześnie lek, który współzawodniczy o ten mechanizm, może zwiększyć stężenie acyklowiru w osoczu. **Probenecyd i cymetydyna** poprzez ten mechanizm zwiększają wartość AUC acyklowiru i zmniejszają jego wydalanie nerkowe. Jednak z uwagi na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Aciclovir Hikma drogą dożylną należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które współzawodniczą z acyklowirem o mechanizm wydalania, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia osoczkowego jednego lub obu leków bądź ich metabolitów. W przypadku jednoczesnego podawania acyklowiru i **mykofenolanu mofetylu**, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządu, wykazano zwiększenie wartości 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 ponadto zachować ostrożność (i monitorować czynność nerek), podczas jednoczesnego stosowania dożylnie produktu leczniczego Aciclovir Hikma z lekami, które wpływają na inne aspekty czynności nerek (np. **cyklosporyną, takrolimusem**).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Leczenie acyklowirem należy starannie rozważyć i stosować tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwość wystąpienia nieznanego ryzyka.

Rejestry ciąży z okresu po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu przedstawiają dane dotyczące kobiet, którym w okresie ciąży podawano acyklowir w jakiegokolwiek postaci farmaceutycznej.

Dane te nie wskazują na większą liczbę wad wrodzonych w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto nie wykazano, aby któraś z wad wrodzonych była swoista dla acyklowiru. Nie wykazano też spójności w odniesieniu do ich wspólnej przyczyny. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu produktu leczniczego na rozród.

Karmienie piersią:

Po podaniu doustnym acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę wykryto obecność acyklowiru w mleku kobiecym w stężeniu od 0,6 do 4,1 razy większym niż stężenie w osoczu. Takie stężenie w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie acyklowiru przez karmione piersią niemowlę w dawkach do 0,3 mg/kg mc. na dobę. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Aciclovir Hikma u kobiet karmiących 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

Częstości występowania wymienionych działań niepożądanych są jedynie przybliżone. W większości przypadków dokładne dane umożliwiające określenie częstości występowania nie są dostępne. Ponadto częstość występowania działań niepożądanych może różnić się w zależności od wskazaniami.

W ocenie częstości działań niepożądanych przyjęto następującą klasyfikację:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie wartości wskaźników hematologicznych (niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: ból głowy, zawroty głowy, pobudzenie, splątanie, drżenie, niezdolność ruchowa, zaburzenia mowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe objawy mają na ogół charakter przemijający i zwykle stwierdzane są u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub innymi czynnikami sprzyjającymi (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, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczka, 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: zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy.

Uważa się, że szybkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy jest powiązane z maksymalnym stężeniem produktu leczniczego w osoczu oraz z stanem nawodnienia organizmu pacjenta. Aby uniknąć takiego działania, sporządzony roztwór do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, ale w powolnej infuzji dożylną trwającej co najmniej jedną godzinę.

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

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta. Zaburzenia czynności nerek zazwyczaj szybko przemijają po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) zmniejszeniu dawki bądź całkowitym odstawieniu produktu leczniczego. W wyjątkowych przypadkach może jednak rozwinąć się ostra niewydolność nerek.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: uczucie zmęczenia, gorączka, miejscowe reakcje zapalne.

Ciężkie miejscowe reakcje zapalne, prowadzące niekiedy do martwicy tkanek, występowały po wynacznieniu acyklowiru wskutek nieprawidłowego podawania dożylnego.

Zgłaszanie podejrzenia 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

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie acyklowiru podawanego dożylnie powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi i następnie niewydolność nerek. Opisywano również związane z przedawkowaniem objawy ze strony układu nerwowego, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, napady drgawek i śpiączkę.

Postępowanie:

Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy zatrucia.

Hemodializa w znacznym stopniu usuwa acyklowir z krwi 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; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB01.

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 nie stanowi substratu enzymu kinazy tymidynowej (TK) w zdrowych, niezakażonych komórkach, dlatego jego toksyczność w odniesieniu do komórek ssaków jako gospodarzy jest niewielka, jednak TK kodowana przez HSV, VZV i EBV konwertuje acyklowiru do monofosforanu acyklowiru, analogu nukleozydu, który w dalszej kolejności podlega przekształceniu do difosforanu, a następnie trifosforanu wskutek działania enzymów komórkowych. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA. Jest przez nią wbudowywany w wirusowe DNA i hamuje jego replikację, wskutek czego powoduje przerwanie syntezy łańcucha DNA.

Oporność na acyklowir zwykle spowodowana jest fenotypem wykazującym niedobór kinazy tymidynowej, co prowadzi do powstania wirusa, który ma niewielkie szanse na rozwój w komórkach naturalnego gospodarza. Opisywano zmniejszoną wrażliwość na acyklowir będącą wynikiem subtelnych zmian dotyczących kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA wirusa. Zjadliwość takich odmian zbliżona jest do wykazywanej przez wirusa typu dzikiego. Monitorowanie klinicznych izolatów HSV i VZV pochodzących od pacjentów leczonych acyklowirem wykazało, że wirus o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir niezwykle rzadko występuje u pacjentów immunokompetentnego (tzn. o prawidłowej odporności). Wirus taki jest częściej wykrywany u pacjentów ze znacznie zaburzoną odpornością, np. pacjentów, którym przeszczepiono narząd lub szpik kostny, pacjentów w trakcie chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, a także osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych średnie największe stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{ss_{max}}$) po trwającej jedną godzinę infuzji dożylniej acyklowiru w dawce 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Korespondujące z podanymi wartościami ($C_{ss_{min}}$) po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) oraz 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia obserwowano podobne wartości $C_{ss_{max}}$ i $C_{ss_{min}}$, 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 (0 do 3 miesięcy życia) leczonych dawkami acyklowiru wynoszącymi 10 mg/kg mc. i podawanej w jednogodzinnej infuzji dożylniej co 8 godzin wartość $C_{ss_{max}}$ wynosiła 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$), a wartość $C_{ss_{min}}$ wynosiła 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). 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 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$), a wartość C_{min} wyniosła 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Dystrybucja

W badaniu klinicznym z udziałem kobiet z otyłością patologiczną (n=7), którym podawano dożylnie acyklowir w dawce wyliczonej na podstawie ich masy ciała, stężenie acyklowiru w osoczu było około dwukrotnie większe niż u pacjentek (n=5) z prawidłową masą ciała, z czego wynika, że różnica w stężeniu acyklowiru odpowiadała różnicy w masie ciała pomiędzy obiema grupami uczestniczek.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 50% stężenia w osoczu.

Acyklowir wiąże się w niewielkim stopniu z białkami osocza (od 9 do 33%). Mało prawdopodobne są interakcje związane z wypieraniem acyklowiru przez inne leki z miejsc wiązania.

Eliminacja

U dorosłych okres półtrwania acyklowiru w końcowej fazie eliminacji po podaniu acyklowiru wynosi około 2,9 godziny. Lek w większości jest wydalany przez nerki w postaci

niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy niż klirens kreatyniny. Wskazuje to na fakt, że w wydalaniu leku oprócz przesączania kłębuszkowego bierze udział wydzielanie kanalikowe. 9-karboksymetoksymetyloguanina stanowiąca 10 do 15% dawki wydalonej w moczu jest jedynym znaczącym metabolitem acyklowiru.

Podanie 1 g probenecydu na godzinę przed acyklowirem powoduje wydłużenie okresu półtrwania acyklowiru w końcowej fazie eliminacji o 18% i zwiększa wartość AUC o 40%.

Okres półtrwania u tych pacjentów wynosił 3,8 godziny. U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się z wiekiem i jest powiązany ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, chociaż zmiana okresu półtrwania acyklowiru w osoczu jest nieduża.

Ustalono, że w przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godziny. Podczas hemodializy średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 5,7 godziny. Podczas dializy stężenie acyklowiru w osoczu zmniejszyło się o około 60%.

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 teratogenne 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 przekraczających 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

Sodu wodorotlenek (stosowany do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Pod względem chemicznym i fizycznym roztwór zachowuje stabilność przez 12 godzin w temperaturze 15°-25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkami z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem.

Fiolka o pojemności 10 ml zawierająca 250 mg acyklowiru.

Fiolka o pojemności 20 ml zawierająca 500 mg acyklowiru.

Wielkości opakowań: 5 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworu

Produkt leczniczy Aciclovir Hikma należy rekonstruować przy użyciu podanych objętości wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań dożylnych, tak aby uzyskać roztwór zawierający 25 mg acyklowiru na ml:

Postać produktu	Objętość roztworu do rekonstytucji
Fiolka zawierająca 250 mg	10 ml
Fiolka zawierająca 500 mg	20 ml

Na podstawie wyliczonej dawki należy ustalić odpowiednią liczbę i wielkość potrzebnych fiolek. W celu rekonstytucji zawartości poszczególnych fiolek należy dodać do każdej z nich zalecaną objętość roztworu do infuzji i delikatnie wstrząsać fiolką, aż zawartość ulegnie całkowitemu rozpuszczeniu.

Sposób podawania:

Wymaganą dawkę produktu leczniczego Aciclovir Hikma należy podawać w formie powolnej infuzji dożylniej trwającej co najmniej jedną godzinę.

Po zrekonstruowaniu produktu leczniczego Aciclovir Hikma można podawać za pomocą pompy infuzyjnej o kontrolowanej szybkości infuzji.

Ponadto istnieje możliwość dalszego rozcieńczenia zrekonstruowanego roztworu w celu podania acyklowiru w infuzji dożylniej w stężeniu nieprzekraczającym 5 mg/ml (0,5% w/v).

Należy dodać wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu do wybranego roztworu infuzyjnego zgodnie z poniższymi zaleceniami i mocno wstrząsać, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości.

W przypadku dzieci i noworodków, gdy wskazana jest jak najmniejsza objętość roztworu infuzyjnego, zaleca się, wykonać rozcieńczenie w taki sposób, aby 4 ml zrekonstruowanego roztworu (100 mg acyklowiru) dodać do 20 ml roztworu infuzyjnego.

W przypadku dorosłych zaleca się używanie worków infuzyjnych zawierających 100 ml roztworu infuzyjnego, 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 zrekonstruowanego roztworu), natomiast dla dawek 500 mg do 1000 mg musi zostać użyty drugi worek.

Po rozcieńczeniu według zalecanego schematu produkt leczniczy Aciclovir Hikma wykazuje zgodność farmaceutyczną z następującymi roztworami do infuzji i pozostaje stabilny przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze pokojowej (15°C-25°C):

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45% w/v) i o stężeniu 9 mg/ml (0,9% w/v) w postaci roztworu do infuzji
- roztwór chlorku sodu o stężeniu 1,8 mg/ml (0,18% w/v) i glukozy (4% w/v) w postaci roztworu do infuzji
- roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45% w/v) i glukozy (2,5% w/v) w postaci roztworu do infuzji
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna) do infuzji dożylnych

Produkt leczniczy Aciclovir Hikma po rozcieńczeniu według powyższego schematu zapewni stężenie acyklowiru nie większe niż 5 mg/ml (0,5% w/v).

Z uwagi na brak przeciwdrobnoustrojowych substancji konserwujących, rekonstrukcja i rozcieńczanie produktu leczniczego należy wykonać z zachowaniem zasad aseptyki bezpośrednio przed użyciem, a wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy usunąć. Roztworów zrekonstruowanych ani rozcieńczonych nie wolno przechowywać w lodówce.

Gdyby przed rozpoczęciem lub podczas infuzji pojawiły się w roztworze jakiegokolwiek widocznego zmętnienia lub kryształki, roztworu nie wolno używać.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, N° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg Pozwolenie nr

500 mg Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2017