

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Altan, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg acyklowiru w postaci soli sodowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 23,55 mg sodu (w postaci sodu wodorotlenku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Biały, porowaty krążek sprasowanego proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aciclovir Altan jest wskazany w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) oraz zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) u pacjentów z obniżoną odpornością.

Aciclovir Altan jest wskazany w profilaktyce zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z obniżoną odpornością.

Aciclovir Altan jest wskazany w leczeniu nawracających zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) oraz leczenie pierwotnego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych u pacjentów bez niedoboru odporności.

Aciclovir Altan jest wskazany w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu.

Aciclovir Altan jest wskazany w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u noworodków.

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 nawracającym zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) należy stosować produkt leczniczy Aciclovir Altan 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 niedoborem odporności i z zakażeniami wywołanymi przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) lub pacjentom z opryszczkowym zapaleniem mózgu należy podawać

produkt leczniczy Aciclovir Altan w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, pod warunkiem, iż nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek”).

U pacjentów otyłych, którym podawano dożylnie acyklowir w dawkach wyliczonych na podstawie rzeczywistej masy ciała, można obserwować zwiększenie jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Dlatego też, należy rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku pacjentów otyłych, a w szczególności u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek bądź w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dawkę produktu leczniczego Aciclovir Altan przeznaczoną dla niemowląt i dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat należy wyliczać na podstawie powierzchni ciała.

Niemowlętom i dzieciom w wieku 3 miesięcy lub starszym z zakażeniem wywołanym przez wirusa opryszczki pospolitej (z wyjątkiem opryszczkowego zapalenia mózgu) lub nawracającym zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca należy podawać produkt leczniczy Aciclovir Altan w dawkach 250 mg/m² powierzchni ciała co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Dzieciom z niedoborem odporności i z zakażeniami wywołanymi przez wirus ospy wietrznej i półpaśca lub dzieciom z opryszczkowym zapaleniem mózgu produkt leczniczy Aciclovir Altan należy podawać w dawkach 500 mg/m² powierzchni ciała co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Noworodki i niemowlęta do 3. miesiąca życia

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

Zalecany schemat dawkowania w przypadku niemowląt leczonych z powodu rozpoznanego lub podejrzanego zakażenia wirusem opryszczki polega na podawaniu dożylnie acyklowiru w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin przez 21 dni w przypadku zakażenia rozsianego oraz zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przez 14 dni w przypadku choroby ograniczonej do skóry i błon śluzowych.

U noworodków i dzieci z zaburzeniem czynności nerek wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawkowania w zależności 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 Altan 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 w wieku poniżej 13 lat.

Sugeruje się następujące zmiany dawkowania:

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania acyklowiru podawanego dożylnie u dorosłych i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

<u>Klirens kreatyniny</u>	<u>Dawka</u>
25 do 50 ml/min	Zalecaną dawkę (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 12 godzin.
10 do 25 ml/min	Zalecaną dawkę (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (bezmocz) do 10 ml/min	Zalecaną dawkę (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny
Pacjenci poddawani hemodializie	U pacjentów poddawanych hemodializie zalecaną dawkę (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny z dodatkową dawką po dializie.

Tabela 2: Dostosowanie dawkowania acyklowiru podawanego dożylnie u noworodków, niemowląt i dzieci z zaburzeniami czynności nerek

<u>Klirens kreatyniny</u>	<u>Dawka</u>
25 do 50 ml/min/1,73 m ²	Zalecaną dawkę (250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy podawać co 12 godzin.
10 do 25 ml/min/1,73 m ²	Zalecaną dawkę (250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (bezmocz) do 10 ml/min/1,73 m ²	Zalecaną dawkę (250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny.
Pacjenci poddawani hemodializie	U pacjentów poddawanych hemodializie zalecaną dawkę (250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny z dodatkową dawką po dializie.

Okres stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Aciclovir Altan trwa zwykle 5 dni, ale czas ten może ulec zmianie w zależności od stanu zdrowia 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 (skóra-oko-usta) oraz 21 dni w przypadku choroby rozsianej lub choroby obejmującej ośrodkowy układ nerwowy.

Czas trwania profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Aciclovir Altan jest zależny od długości okresu zagrożenia zakażeniem.

Sposób podawania:

Podanie dożylne

Po rekonstytucji, roztwór podaje się za pomocą pompy infuzyjnej o kontrolowanej szybkości infuzji, przez co najmniej jedną godzinę.

Infuzja

Sporządzony roztwór można dodatkowo rozcieńczyć w celu podania w infuzji.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji 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 doustnie w dużych dawkach należy utrzymywać 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 (bolusie).

Ryzyko zaburzenia czynności nerek zwiększa się wraz z jednoczesnym stosowaniem innych leków nefrotoksycznych. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania dożylnego acyklowiru łącznie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku
Acyklowir jest usuwany z organizmu poprzez nerki, dlatego też u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być osłabiona, dlatego należy rozważyć konieczność dostosowania dawki w tej grupie wiekowej. Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych, dlatego też powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia tych działań. W odnotowanych przypadkach reakcje te ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Aciclovir Altan 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.

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

Roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, ale w powolnej infuzji dożylną trwającej co najmniej jedną godzinę.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera 23,55 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,17% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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. Jednakże nie ma konieczności dostosowywania dawkowania ze względu na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Aciclovir Altan drogą dożylną należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które współzawodniczą z acyklowirem o mechanizm wydalania, ze względu na możliwość zwiększenia w osoczu 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 nieaktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu.

W przypadku jednoczesnego podawania **litu** wraz z dużymi dożylnymi dawkami acyklowiru, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy krwi ze względu na ryzyko jego toksycznego działania.

Należy dodatkowo zachować ostrożność (i monitorować czynność nerek), w przypadku jednoczesnego stosowania dożylnie produktu leczniczego Aciclovir Altan z lekami, wpływającymi 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

Stosowanie acyklowiru należy rozważać jedynie 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 z rejestru nie wskazują na większą liczbę wad wrodzonych w porównaniu z populacją ogólną. I nie wykazano, aby któraś z wad wrodzonych była swoista dla acyklowiru oraz nie wykazano też żadnej spójności w odniesieniu do ich wspólnej przyczyny.

Ogólnoustrojowe podanie acyklowiru, w ramach międzynarodowych standardowych testów, nie powodowało działania embriotoksycznego czy teratogenne u królików, szczurów i myszy. W niestandardowych testach na szczurach wystąpienie wad płodów obserwowano jedynie po podaniu podskórnym acyklowiru w tak dużych dawkach, że były toksyczne dla matek. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

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 Altan u kobiet karmiących piersią.

Płodność:

Patrz badania kliniczne w punktach 5.2 i 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acyklowir podawany dożylnie w postaci infuzji jest zazwyczaj stosowany u pacjentów hospitalizowanych, stąd też 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 zdolność prowadzenia pojazdów lub zdolność obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych jest 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 zastosowano następującą klasyfikację:
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 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 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, 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 acyklowiru w osoczu oraz z stanem nawodnienia organizmu pacjenta. Aby uniknąć takiego działania, sporządzonego roztworu 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 odpowiedni stan nawodnienia 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 rozwinąć się ostra niewydolność nerek.

Ból nerek może wiązać się z niewydolnością nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Ciężkie, miejscowe stany zapalne, prowadzące czasami do martwicy tkanek, wystąpiły wskutek nieprawidłowego podania produktu leczniczego Aciclovir Altan poza naczynie.

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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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, drgawki 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 rozważana jako metoda postępowania w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB01

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* typu 1 i 2, wirusa *Varicella-zoster* (VZV), wirusa Epsteina-Barr (EBV) i wirusa cytomegalii (CMV). W hodowlach komórkowych acyklowir wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe na wirusa HSV-1, a następnie (według malejącej aktywności) na wirusa HSV-2, VZV, EBV i CMV.

Hamujące działanie acyklowiru na wirusy HSV-1, HSV-2, VZV i EBV jest wysoce wybiórcze. Acyklowir nie jest substratem 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 przekształca acyklowir do monofosforanu acyklowiru, analogu nukleozydu, który w dalszej kolejności wskutek działania enzymów komórkowych jest przekształcany do difosforanu a następnie do trifosforanu. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA. Jest przez nią wbudowywany w wirusowe DNA i hamuje jego replikację, powodując przerwanie syntezy łańcucha DNA.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Długotrwałe lub powtarzane leczenie acyklowirem u pacjentów ze znacznym niedoborem odporności może prowadzić do selekcji szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, a co za tym idzie, taka grupa pacjentów może nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem.

Większość wyizolowanych szczepów wirusów o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir wykazywała deficyt kinazy tymidynowej, jednak w części szczepów stwierdzono zmiany kinazy tymidynowej lub zmiany polimerazy DNA. Poddawanie *in vitro* wyizolowanych szczepów wirusa HSV działaniu acyklowiru prowadzi także do powstania szczepów o zmniejszonej wrażliwości. Związek pomiędzy wrażliwością izolowanych wirusów HSV określoną *in vitro*, a działaniem leczniczym acyklowiru są jak dotychczas niewyjaśnione.

Zaleca się, aby pacjenci unikali transmisji wirusa, zwłaszcza w przypadku obecności aktywnych zmian.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych średnie największe stężenia w stanie stacjonarnym (C_{ssmax}) po jednogodzinnej infuzji acyklowiru w dawce 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 mikromoli (5,1 mikrogramów/ml), 43,6 mikromol (9,8 mikrogramów/ml) i 92 mikromoli (20,7 mikrogramów/ml), 105 mikromoli (23,6 mikrogramów/ml).

Korespondujące z podanymi wartościami (C_{ssmin}) po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 mikromoli (0,5 mikrogramów/ml), 3,1 mikromoli (0,7 mikrogramów/ml), 10,2 mikromoli (2,3 mikrogramów/ml) oraz 8,8 mikromoli (2,0 mikrogramów/ml). U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia obserwowano podobne wartości C_{ssmax} i C_{ssmin} 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 0 do 3 miesiąca życia) leczonych dawkami acyklowiru wynoszącymi 10 mg/kg mc. i podawanej w jednogodzinnej infuzji dożylniej co 8 godzin wartość C_{ssmax} wynosiła 61,2 mikromoli (13,8 mikrogramów/ml), a wartość C_{ssmin} wynosiła 10,1 mikromoli (2,3 mikrogramów/ml).

W przypadku odrębnej grupy noworodków leczonych dawkami 15 mg/kg mc. co 8 godzin wykazano proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości, dla C_{max} wyniosła 83,5 mikromoli (18,8 mikrogramów/ml), a C_{min} wyniosła 14,1 mikromoli (3,2 mikrogramów/ml).

Dystrybucja

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, co wskazuje, że w wydalaniu leku oprócz przesączania kłębuszkowego bierze udział wydzielanie kanalikowe. 9-karboksymetoksymetyloguanina jest jedynym znaczącym metabolitem acyklowiru i stanowi od 10 do 15% dawki wydalonej z moczem.

Podanie 1 g probenecydu na 1 godzinę przed podaniem acyklowiru wydłuża końcowy okres półtrwania acyklowiru o 18% i pole pod krzywą stężenia w osoczu o 40%.

U noworodków (w wieku 0 do 3 miesiąca życia) po jednogodzinnej infuzji w dawce 10 mg/kg co 8 godzin, końcowy okres półtrwania acyklowiru wynosił 3,8 godziny.

Szczególne populacje

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania 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%.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się z wiekiem i jest powiązany ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, choć zmiany w okresie

półtrwania w osoczu są niewielkie.

Badania kliniczne

Brak informacji na temat wpływu acyklowiru w postaci doustnej lub w postaci roztworu do infuzji 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 istotnego wpływu na liczbę plemników, ich ruchliwość i budowę.

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 zagrożenie genetyczne dla człowieka.

Działanie rakotwórcze

W długookresowych badaniach na szczurach i na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego acyklowiru.

Wpływ na płodność

Jedynie w przypadkach podania szczurom i psom dawek acyklowiru znacząco większych niż dawki terapeutyczne odnotowano przemijające w znacznym stopniu działania niepożądane na spermatogenezę związane z ogólną toksycznością. Badania obejmujące dwa pokolenia myszy nie wykazały wpływu acyklowiru na płodność.

Działanie teratogenne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Odtworzonego koncentratu i rozcieńczonego roztworu do infuzji nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rekonstytucji pod względem chemicznym i fizycznym zachowuje stabilność przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i nie przekraczają one 12 godzin w temperaturze 25°C lub nie

przekraczają czasów podanych powyżej dla chemicznej i fizycznej stabilności podczas użytkowania, w zależności od tego, który z nich jest tym krótszym.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania sporządzonego roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Aciclovir Altan jest dostępny we fiolkach z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym i polipropylenowym wieczkiem typu flip-off, zawierających 250 mg acyklowiru na jedną fiolkę, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 5 fiolek.

Opakowania szpitalne zawiera 5 i 50 fiolek.

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

Acyklowir należy podawać wyłącznie dożylnie i w powolnej infuzji. Dawki 250 mg należy podawać co najmniej przez jedną godzinę.

Przygotowanie roztworu

Fiolkę produktu leczniczego Aciclovir Altan zawierającą 250 mg liofilizowanego acyklowiru należy rozpuścić przez dodanie 10 ml wody do wstrzykiwań lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. Po rekonstytucji, uzyskano roztwór o stężeniu 25 mg/ml.

Rozcieńczenie

Rozcieńczenie, całkowite lub częściowe, w zależności od dawki, należy wykonać, dodając lub mieszając co najmniej 50 ml roztworu do infuzji, tak aby uzyskać maksymalne stężenie 0,5% (250 mg/ 50 ml). Zawartość 2 fiolek (500 mg acyklowiru) można dodać do 100 ml roztworu do infuzji. W przypadku konieczności podania dawki większej niż 500 mg, można użyć drugiej objętości roztworu do infuzji.

Aciclovir Altan wykazuje zgodność farmaceutyczną z następującymi roztworami do infuzji:

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

Po dodaniu acyklowiru do roztworu do infuzji należy go mocno wstrząsać, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości. Rekonstytucję i (lub) rozcieńczenie zaleca się wykonać bezpośrednio przed użyciem. Z uwagi na brak substancji konserwujących wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy usunąć. W przypadku, gdy przed rozpoczęciem lub podczas infuzji pojawi się w roztworze jakiegokolwiek widoczne zmętnienia lub wytrąca się kryształki, roztworu nie wolno używać. Roztworów zrekonstruowanych ani rozcieńczonych nie należy przechowywać w lodówce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Altan Pharma Limited
The Lennox Building
50 Richmond Street South
Dublin 2
Co. Dublin
D02 FK02
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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