

1. IME ZDRAVILA

Aciklovir Accord 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje natrijev aciklovirat, ki ustreza 25 mg aciklovirja.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje natrijev aciklovirat, ki ustreza 250 mg aciklovirja.

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje natrijev aciklovirat, ki ustreza 500 mg aciklovirja.

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje natrijev aciklovirat, ki ustreza 1000 mg aciklovirja.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 2,67 mg natrija (približno 0,116 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina v stekleni viali. V primernih pogojih vidljivosti mora biti raztopina brez prisotnosti tujih delcev.

pH raztopine je med 10,7 in 11,7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Aciklovir Accord je indicirano za:

- zdravljenje in preprečevanje okužb z virusom herpes simplex:
 - pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena presaditev kostnega mozga;
 - med remisijsko-indukcijskim zdravljenjem bolnikov z akutno levkemijo;
- zdravljenje:
 - primarne ali ponavljajoče se okužbe z virusom varicella zoster pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom;
 - hudega pasovca (ponavljajoče se okužbe z virusom varicella zoster) pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom;
 - hudega primarnega genitalnega herpesa;
 - herpetičnega encefalitisa (okužba z virusom herpes simplex);
 - neonatalnega herpesa.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aciklovir Accord se lahko daje le v obliki 1-urne počasne intravenske infuzije. Zdravila Aciklovir Accord se nikoli ne sme dati v obliki bolusne injekcije (glejte tudi poglavje 6.6).

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih s herpetičnim encefalitisom zdravljenje z zdravilom Aciklovir Accord traja 10 dni. Pri bolnikih z neonatalnim herpesom zdravljenje z zdravilom Aciklovir Accord običajno traja 14–21 dni.

Pri bolnikih z drugimi okužbami z virusom herpes simplex in pri bolnikih z okužbo z virusom herpes zoster zdravljenje z zdravilom Aciklovir Accord običajno traja 5 dni. Trajanje zdravljenja pri teh bolnikih pa je odvisno od bolnikovega stanja in odziva na zdravljenje.

Trajanje profilaktičnega dajanja zdravila Aciklovir Accord je odvisno od obdobja, ko obstaja nevarnost okužbe.

Odmerjanje pri odraslih

Pri bolnikih z okužbo z virusom herpes simplex (z normalnim ali oslabljenim imunskim odzivom) in pri bolnikih z okužbo z virusom varicella zoster (z normalnim imunskim odzivom) je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerek zdravila Aciklovir Accord 5 mg/kg telesne mase vsakih 8 ur.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in okužbo z virusom varicella zoster in pri bolnikih s herpetičnim encefalitisom je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerek zdravila Aciklovir Accord 10 mg/kg telesne mase vsakih 8 ur.

Odmerjanje pri dojenčkih in otrocih

Odmerek zdravila Aciklovir Accord pri dojenčkih in otrocih se lahko izračuna na podlagi telesne površine.

Pri **otrocih, starih od 3 mesece do 12 let**, je to najboljše metoda za izračunavanje odmerka, s čimer se prepreči prenizko odmerjanje.

Pri otrocih z okužbo z virusom herpes simplex (z normalnim ali oslabljenim imunskim odzivom) in pri otrocih z okužbo z virusom varicella zoster (z normalnim imunskim odzivom) je pri otrocih z normalnim delovanjem ledvic odmerek zdravila Aciklovir Accord 250 mg/m² telesne površine vsakih 8 ur.

Pri otrocih z oslabljenim imunskim sistemom in okužbo z virusom varicella zoster in pri otrocih s herpetičnim encefalitisom je pri otrocih z normalnim delovanjem ledvic odmerek zdravila Aciklovir Accord 500 mg/m² telesne površine vsakih 8 ur.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je odmerek treba prilagoditi na podlagi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje »Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic«).

Pri otrocih, starih manj kot 3 mesece, in pri novorojenčkih se odmerek zdravila Aciklovir Accord izračuna na podlagi telesne mase. Priporočen režim odmerjanja za zdravljenje potrjenega neonatalnega herpesa ali pri sumu nanj je 20 mg/kg telesne mase zdravila Aciklovir Accord vsakih 8 ur za obdobje 21 dni v primeru razširjene bolezni ali okužbe centralnega živčnega sistema ali za obdobje 14 dni, če je bolezen omejena na kožo in sluznice. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek aciklovirja prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare (glejte poglavje »Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic«).

Odmerjanje pri starejših bolnikih (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih je treba upoštevati možnost zmanjšane delovanja ledvic. Temu ustrezno je treba prilagoditi odmerek aciklovirja (glejte poglavje »Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic«). Bolnik mora biti ustrezno hidriran.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri dajanju zdravila Aciklovir Accord bolnikom z okvaro ledvic je priporočljiva previdnost, saj se aciklovir izloča po ledvični poti. Ti bolniki morajo biti ustrezno hidrirani.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba odmerek prilagoditi glede na kreatininski očistek. Pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, se uporablja enota ml/min, pri dojenčkih in otrocih do 12. leta starosti pa se uporablja enota ml/min/1,73 m².

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, z zmanjšanim delovanjem ledvic

| Kreatininski očistek | Odmerek |
|-----------------------------|---|
| 25–50 ml/min | Priporočen odmerek 5 ali 10 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur. |
| 10–25 ml/min | Priporočen odmerek 5 ali 10 mg/kg telesne mase vsakih 24 ur. |
| 0–10 ml/min | Priporočen odmerek 5 ali 10 mg/kg telesne mase je treba prepoloviti in dati vsakih 24 ur. |
| Bolniki na hemodializi | Pri bolnikih na hemodializi je treba priporočen odmerek 5 ali 10 mg/kg telesne mase prepoloviti in dati vsakih 24 ur in po dializi. |

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih do 12. leta starosti z zmanjšanim delovanjem ledvic

| Kreatininski očistek | Odmerek |
|----------------------------------|--|
| 25–50 ml/min/1,73 m ² | Priporočen odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase), ki se daje vsakih 12 ur. |
| 10–25 ml/min/1,73 m ² | Priporočen odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase), ki se daje vsakih 24 ur. |
| 0–10 ml/min/1,73 m ² | Priporočen odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) je treba prepoloviti in dati vsakih 24 ur. |
| Bolniki na hemodializi | Pri bolnikih na hemodializi je treba priporočen odmerek (250 ali 500 mg/m ² telesne površine ali 20 mg/kg telesne mase) prepoloviti in dati vsakih 24 ur in po dializi. |

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na aciklovir, valaciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intravenske odmerke je treba dajati z infuzijo, ki naj traja eno uro, da preprečimo precipitacijo aciklovirja v ledvicah; zdravila se ne sme dati v obliki hitrih in bolusnih injekcij.

Aciklovir se izloča preko ledvic, zato je treba pri bolnikih z ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Pri starejših bolnikih s povečanim tveganjem za okvaro ledvic je treba odmerek zmeraj zmanjšati v skladu z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2). V teh skupinah bolnikov obstaja povečano tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov, zato moramo biti pri teh bolnikih na morebiten pojav teh učinkov posebej pozorni. V primerih, o katerih so poročali, so bile te reakcije običajno reverzibilne in so izginile po ukinitvi zdravljenja z zdravilom Aciklovir Accord (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Aciklovir Accord, morajo biti ustrezno hidrirani. Delovanju ledvic je treba posebno pozornost nameniti tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z visokimi odmerki zdravila Aciklovir Accord, zaradi npr. herpetičnega encefalitisa, zlasti pri bolnikih, ki so dehidrirani ali imajo zmanjšano delovanje ledvic.

Tveganje za pojav okvare delovanja ledvic se poveča pri uporabi v kombinaciji z drugimi nefrotoksičnimi zdravili. Pri sočasni uporabi aciklovirja in drugih nefrotoksičnih zdravil je priporočena previdnost.

Daljše ali ponavljajoče se zdravljenje z aciklovirjem pri hudo imunsko oslabeledih bolnikih lahko privede do selekcije virusov z zmanjšanjem občutljivosti, ki se več ne odzivajo na zdravljenje z aciklovirjem (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki intravensko prejemajo aciklovir na podlagi njihove dejanske telesne mase, je mogoče izmeriti povišane koncentracije v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Farmakokinetične lastnosti). Pri bolnikih s prekomerno telesno maso in zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic ali starejših bolnikih je zato treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

To zdravilo vsebuje 26,7 mg natrija na 10-mililitrsko vialo, kar je enako 1,41 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g; 53,4 mg natrija na 20-mililitrsko vialo, kar je enako 2,82 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g; in 106,8 mg natrija na 40-mililitrsko vialo, kar je enako 5,65 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir se izloča predvsem s sečem v nespremenjeni obliki prek aktivne tubulne sekrecije. Vsako zdravilo, ki ga dajemo sočasno in se izloča z enakim mehanizmom, lahko poveča plazemsko koncentracijo aciklovirja. Na ta način probenecid in cimetidin povečata AUC aciklovirja in zmanjšata njegov ledvični očistek, vendar zaradi širokega terapevtskega indeksa aciklovirja odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih, ki zdravilo Aciklovir Accord prejemajo intravensko, je pri sočasnem dajanju drugih zdravil, ki se izločajo z enakim mehanizmom kot aciklovir, potrebna previdnost, ker obstaja možnost za pojav povečane plazemske koncentracije enega ali obeh zdravil ali njihovih presnovkov. Pri sočasni uporabi aciklovirja in mikofenolat mofetila, imunosupresivnega zdravila, ki se uporablja pri bolnikih s presajenim organom, je prišlo do povečanja plazemske AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mikofenolat mofetila.

Pri sočasnem dajanju **litija** in velikih intravenskih odmerkov aciklovirja obstaja tveganje za toksično delovanje litija, zato je treba skrbno spremljati njegovo koncentracijo v serumu.

Previdnost je potrebna (s spremljanjem ledvičnega delovanja zaradi možnih sprememb) tudi pri sočasni uporabi intravensko danega zdravila Aciklovir Accord in drugih zdravil, ki vplivajo na druge vidike fiziologije ledvic (npr. ciklosporin, takrolimus).

Eksperimentalna raziskava pri petih moških je pokazala, da sočasno zdravljenje z aciklovirjem poveča AUC celokupnega **teofilina** za približno 50 %. Med sočasnim zdravljenjem z aciklovirjem je priporočljivo merjenje koncentracije teofilina v plazmi.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o vplivu aciklovirja na plodnost pri ženskah.

V študiji, v kateri je sodelovalo 20 moških z normalnim številom semenčic, peroralno zdravljenje z aciklovirjem v odmerkih do 1 g dnevno za obdobje do šest mesecev ni imelo klinično pomembnega vpliva na število semenčic, gibljivost ali morfologijo (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost

O intravenski uporabi aciklovirja med nosečnostjo pri ljudeh ni dovolj podatkov. Podatki o peroralni uporabi pri večjem številu nosečnosti kažejo na to, da aciklovir nima škodljivega vpliva na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka. Podatki iz študij na živalih kažejo na toksičen učinek na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, a je verjetno majhno. Glede na znane podatke ni nevarnosti kratkotrajne uporabe aciklovirja pri zdravljenju hudih oblik indiciranih bolezni. O uporabi aciklovirja med nosečnostjo lahko razmislimo samo, kadar je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Aciklovir se v materino mleko pri ljudeh izloča v omejenih količinah. Največja količina, ki jo dojenček lahko zaužije skozi materino mleko, predstavlja le majhen odstotek dovoljenega odmerka za

dojenčke. Pri kratkotrajnem zdravljenju dojenje zato ni odsvetovano. Pri dolgotrajni uporabi je priporočljiva prekinitev dojenja.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aciklovir v obliki intravenske infuzije se ponavadi uporablja pri hospitaliziranih bolnikih in podatki o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev običajno niso relevantni. Raziskave, v katerih bi preučevali učinek aciklovirja na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, niso bile opravljene.

4.8. Neželeni učinki

Kategorije pogostosti spodaj navedenih neželenih učinkov temeljijo na ocenah, saj za večino učinkov ustreznih podatkov za izračun pogostosti ni na voljo. Pogostnost neželenih učinkov se lahko razlikuje tudi glede na indikacijo.

Neželeni učinki so po pogostosti razvrščeni v naslednje skupine::

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

občasni: znižanje hematoloških kazalcev (anemija, trombocitopenija, levkopenija)

Bolezni imunskega sistema:

zelo redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja:

zelo redki: glavobol, omotica, agitacija, zmedenost, tremor, ataksija, dizartrija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolenca, encefalopatija, koma

Zgoraj navedeni učinki so ponavadi reverzibilni, o njih pa so običajno poročali pri bolnikih z ledvično okvaro ali drugimi predisponirajočimi dejavniki (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni:

pogosti: flebitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

zelo redki: dispneja

Bolezni prebavil:

pogosti: navzea, bruhanje

zelo redki: driska, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

pogosti: reverzibilno povečanje aktivnosti jetrnih encimov

zelo redki: reverzibilno povečanje koncentracije bilirubina, zlatenica, hepatitis

Bolezni kože in podkožja:

pogosti: pruritus, urtikarija, izpuščaj (vključno s fotosenzitivnostjo)

zelo redki: angioedem

Bolezni sečil:

pogosti: povečana koncentracija sečnine in kreatinina v krvi

Hitro povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v krvi naj bi bilo povezano z največjo plazemsko koncentracijo aciklovirja in s stanjem hidracije pri bolniku. Da se izognemo temu učinku, zdravila ne smemo dati v bolusni injekciji, ampak v počasni infuziji, ki naj traja 1 uro.

zelo redki: ledvična okvara, akutna ledvična odpoved in bolečine v ledvicah

Poskrbeti je treba za ustrezno hidracijo bolnika. Pri ledvični okvari običajno hitro pomaga rehidracija bolnika in/ali zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. Izjemoma pa lahko ledvična okvara napreduje do akutne odpovedi ledvic.

Bolečine v ledvicah so lahko povezane z odpovedjo ledvic in kristalurijo.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

zelo redki: utrujenost, povišana telesna temperatura, lokalna vnetna reakcija na mestu vboda

Pri nenamernem infundiranju aciklovirja v zunajcelično tkivo je prišlo do hudih lokalnih vnetnih reakcij, ki so včasih povzročile razpad kože.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem intravenskem odmerjanju aciklovirja je prišlo do povečane koncentracije serumskega kreatinina in sečninskega dušika v krvi ter posledične ledvične odpovedi. V povezavi s prevelikim odmerjanjem so poročali o nevroloških učinkih, kot so zmedenost, halucinacije, agitacija, konvulzije in koma.

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov toksičnosti. Hemodializa znatno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi, zato lahko v primeru prevelikega odmerjanja tega zdravila razmislimo o hemodializi kot možnem načinu zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB01.

Aciklovir je sintetični purinski nukleozidni analog z inhibitornim delovanjem in vitro ter in vivo proti humanim virusom herpesa, vključno z virusom Herpes simplex tipa 1 in 2, virusom Varicella zoster (VZV), virusom Epstein-Barr (EBV) in citomegalovirusom (CMV). V celični kulturi ima aciklovir največji protivirusni učinek na HSV-1, ki mu sledijo (po padajoči učinkovitosti) HSV-2, VZV, EBV in CMV.

Inhibitorno delovanje aciklovirja za HSV-1, HSV-2, VZV in EBV je zelo selektivno. Encim timidin kinaza (TK) normalnih neokuženih celic aciklovirja v obliki substrata ne uporablja učinkovito, zato je toksičnost za gostiteljske celice pri sesalcih nizka; TK, ki jo kodirajo HSV, VZV in EBV, pa aciklovir pretvori v aciklovir monofosfat, nukleozidni analog, ki se nadalje s celičnimi encimi pretvori v difosfat

in nazadnje v trifosfat. Aciklovir trifosfat ovira virusno DNK-polimerazo in zavira replikacijo virusne DNK s posledično prekinitvijo verige po inkorporaciji v virusno DNK.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri odraslih je povprečna najvišja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{ss,max}$) po enourni infuziji odmerka v višini 2,5 mg/kg znašala 22,7 mikromola (5,1 mikrograma/ml), po enourni infuziji odmerka v višini 5 mg/kg je znašala 43,6 mikromola (9,8 mikrograma/ml), po enourni infuziji odmerka v višini 10 mg/kg pa je znašala 92 mikromola (20,7 mikrograma/ml). Ustrezne najnižje koncentracije ($C_{ss,min}$) 7 ur kasneje so znašale 2,2 mikromola (0,5 mikrograma/ml), 3,1 mikromola (0,7 mikrograma/ml) oziroma 10,2 mikromola (2,3 mikrograma/ml). Pri otrocih, starejših od 1 leta, so opazili podobno povprečje najvišje ($C_{ss,max}$) in najnižje ($C_{ss,min}$) koncentracije po zamenjavi odmerka 250 mg/m² z odmerkom 5 mg/kg in po zamenjavi odmerka 500 mg/m² z odmerkom 10 mg/kg.

Pri novorojenčkih (od 0 do 3 mesecev starosti), ki so vsakih 8 ur prejeli odmerek 10 mg/kg v obliki enourne infuzije, je bila $C_{ss,max}$ 61,2 mikromola (13,8 mikrograma/ml), $C_{ss,min}$ pa 10,1 mikromola (2,3 mikrograma/ml). Pri drugi skupini novorojenčkov, ki so vsakih 8 ur prejeli 15 mg/kg, sta se C_{max} in C_{min} povečali približno sorazmerno z odmerkom, in sicer C_{max} je znašala 83,5 mikromola (18,8 mikrograma/ml), C_{min} pa 14,1 mikromola (3,2 mikrograma/ml).

Končna razpolovna doba izločanja iz plazme je bila 3,8 ure. Pri starostnikih skupni očistek iz telesa s starostjo upada in je povezan z zmanjšanjem očistka kreatinina, čeprav so spremembe v razpolovni dobi izločanja iz plazme majhne.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic je bila povprečna razpolovna doba izločanja 19,5 ure. Povprečna razpolovna doba aciklovirja med hemodializo je bila 5,7 ure. Raven aciklovirja v plazmi je med dializo padla za približno 60 %.

V klinični študiji, v kateri so ženske bolnice s prekomerno telesno maso ($n = 7$) intravensko prejemale odmerek aciklovirja na podlagi dejanske telesne mase, so opazili približno dvakratno povečanje plazemske koncentracije v primerjavi z bolnicami z normalno telesno maso ($n = 5$), kar ustreza razliki v telesni masi med obema skupinama.

Porazdelitev

Ravni v cerebrospinalni tekočini znašajo približno 50 % ustreznih ravni v plazmi.

Vezava na plazemske beljakovine je relativno nizka (9 do 33 %), medsebojno delovanje zdravil, ki bi vključevalo izpodrivanje z vezavnih mest, pa ni pričakovano.

Izločanje

Pri odraslih je končna razpolovna doba izločanja aciklovirja iz plazme po uporabi aciklovirja približno 2,9 ure. Večina zdravila izločijo ledvice v nespremenjeni obliki. Ledvični očistek aciklovirja je znatno večji kot kreatininski očistek, kar nakazuje na to, da tubularna sekrecija poleg glomerulne filtracije prispeva k ledvičnemu izločanju zdravila. 9-karboksimetoksimetilgvanin je edini pomemben presnovek aciklovirja in predstavlja 10 do 15 % odmerka, izločenega z urinom.

Ko se aciklovir daje eno uro po prejetju 1 grama probenecida, se končna razpolovna doba podaljša za 18 %, površina pod časovno krivuljo plazemske koncentracije pa poveča za 40 %.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost:

Rezultati velikega števila testov mutagenosti *in vitro* ter *in vivo* pri uporabi aciklovirja ne kažejo genetskega tveganja za človeka.

Karcinogenost:

V dolgoročnih študijah na podganah in miših aciklovir ni bil karcenogen.

Teratogenost:

Sistemsko dajanje aciklovirja v mednarodno sprejetih standardnih testiranjih pri kuncih, podganah ali miših ni povzročilo embriotoksičnih ali teratogenih učinkov.

V nestandardnih testiranjih na podganah so opazili abnormalnosti ploda, a le pri tako visokih subkutanah odmerkih, ki povzročajo toksične učinke na mater. Klinična pomembnost teh ugotovitev je nejasna.

Plodnost:

Pri podganah in psih so opazili v veliki meri reverzibilne neželene učinke na spermatogenezo, povezane s splošno toksičnostjo, a le pri odmerkih aciklovirja, ki so bili mnogo višji od terapevtskih. Dvovgeneracijska študija pri miših ni razkrila nobenega učinka (peroralno uporabljenega) aciklovirja na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3. Rok uporabnosti

18 mesecev

Po redčenju: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Če je redčenje potekalo v validiranih aseptičnih pogojih, se lahko zdravilo hrani največ 24 ur pri sobni temperaturi, pod 25 °C.

Opozorilo: Rok uporabnosti po redčenju se pri podobnih zdravilih razlikuje.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

10-, 20- ali 50-mililitrske prozorne steklene vialo (z volumnom 10, 20 oz. 40 ml), gumijast zamašek in aluminijasta dvižna zaporka.

Na voljo so pakiranja z 1 vialo, 5 vialami ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Iz preračunanega odmerka določite ustrezno število in jakost vial, ki jih je treba uporabiti.

Odmerjanje:

Zahtevan odmerek aciklovirja se daje s počasno intravensko infuzijo, ki traja eno uro. Zdravilo Aciklovir Accord se lahko daje z infuzijsko črpalko z nadzorom hitrosti infundiranja.

Zdravilo Aciklovir Accord se lahko za dajanje z infuzijo nadalje razredči do koncentracije aciklovirja, ki ne presega 5 mg/ml (0,5 % m/v).

Zahtevan volumen zdravila Aciklovir Accord dodajte izbrani raztopini za infundiranje, ki so priporočene spodaj, in dobro pretresite, da zagotovite ustrezno mešanje.

Pri otrocih in novorojenčkih, kjer je priporočljiva uporaba čim manjšega volumna raztopine za infundiranje, priporočamo, da zdravilo razredčite tako, da 4 ml raztopine (100 mg aciklovirja) dodate 20 ml raztopine za infundiranje.

Pri odraslih je priporočena uporaba infuzijskih vrečk s 100 ml raztopine za infundiranje, četudi bo zaradi tega koncentracija aciklovirja znatno nižja od 0,5 % m/v. Eno 100 ml infuzijsko vrečko lahko torej uporabite za kateri koli odmerek med 250 mg in 500 mg aciklovirja (10 in 20 ml raztopine), za odmerke med 500 mg in 1000 mg pa je treba uporabiti dve vrečki.

Če je aciklovir razredčen v skladu s priporočenimi režimi, je kompatibilen z naslednjimi raztopinami za infundiranje in stabilen do 24 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C):

Natrijev klorid za intravensko infundiranje (0,45 % in 0,9 % m/v)

Natrijev klorid (0,18 % m/v) in glukoza (4 % m/v) za intravensko infundiranje

Natrijev klorid (0,45 % m/v) in glukoza (2,5% m/v) za intravensko infundiranje

Sestavljena raztopina natrijevega laktata za intravensko infundiranje (Hartmannova raztopina)

Če je aciklovir razredčen v skladu z zgornjim režimom, njegova koncentracija ne bo presejala 0,5 % m/v.

Protimikrobni prezervativ ni vključen, zato je treba redčenje izvesti v popolnih aseptičnih pogojih neposredno pred uporabo, vso neuporabljeno raztopino pa je treba zavreči.

Če pred ali med infundiranjem opazite motnost ali kristalizacijo raztopine, morate pripravek zavreči.

Kompatibilnost je bila demonstrirana s polipropilenskimi (PP) brizgami, seti za intravensko infundiranje brez polivinilklorida (PVC) in infuzijskimi vrečkami brez polivinilklorida (PVC).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02720/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3.9.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.3.2020