

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Accord, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera sól sodową acyklowiru odpowiadającą 25 mg acyklowiru.

Każda fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 250 mg acyklowiru w postaci soli sodowej acyklowiru.

Każda fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg acyklowiru w postaci soli sodowej acyklowiru.

Każda fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1 g acyklowiru w postaci soli sodowej acyklowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml koncentratu zawiera 2,67 mg sodu (około 0,116 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór w szklanej fiolce. Podczas badania w odpowiednich warunkach widoczności, powinien być praktycznie wolny od cząstek obcych.

Wartość pH wynosi 10,7-11,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aciclovir Accord 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 Accord należy podawać jedynie w powolnej infuzji dożylniej podawanej przez godzinę. Produktu leczniczego Aciclovir Accord 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 Accord

trwa 10 dni. U noworodków z zakażeniem wirusem opryszczki leczenie produktem leczniczym Aciclovir Accord trwa zwykle 14 - 21 dni. U pacjentów z innymi zakażeniami wirusem opryszczki pospolitej oraz u pacjentów z półpaścem czas leczenia produktem leczniczym Aciclovir Accord 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 Accord określa długość okresu zagrożenia zakażeniem.

Dawkowanie

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 Accord 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 Accord należy stosować w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, jeśli nie występuje u tych pacjentów zaburzenie czynności nerek.

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku 12 lat i poniżej

Dawka produktu leczniczego Aciclovir Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U osób 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 Accord 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 oraz w ml/minutę/1,73 m²

powierzchni ciała (pc.) u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 13 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

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

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

Tabela 2. Zalecane dostosowanie dawki u noworodków, niemowląt i 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

Klirens kreatyniny	Dawkowanie w leczeniu zakażenia wywołanego przez wirusa opryszczki pospolitej lub wirusa ospy wietrznej i półpaśca	Dawkowanie w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu lub u pacjentów z obniżoną odpornością oraz z zakażeniem wywołanym przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca
25-50 ml/minutę/1,73 m ² pc.	10 mg/kg mc., dwa razy na dobę	20 mg/kg mc., dwa razy na dobę
10-25 ml/minutę/1,73 m ² pc.	5 mg/kg mc., dwa razy na dobę	10 mg/kg mc., dwa razy na dobę
0-10 ml/minutę/1,73 m ² pc.	2,5 mg/kg mc., dwa razy na dobę	5 mg/kg mc., dwa razy na dobę
Pacjenci poddawani hemodializie	2,5 mg/kg mc., dwa razy na dobę po dializie	5 mg/kg mc., dwa razy na dobę po dializie

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

lecniczego 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 Accord (patrz punkt 4.8).

Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie organizmu pacjentów leczonych produktem leczniczym Aciclovir Accord. Należy zwrócić szczególną uwagę na czynność nerek u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Aciclovir Accord w dużych dawkach, np. z powodu opryszczkowego zapalenia mózgu, zwłaszcza w przypadku pacjentów odwodnionych lub mających jakiegokolwiek zaburzenie czynności nerek.

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

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).

U pacjentów z nadwagą, którzy otrzymują acyklowir dożylnie na podstawie ich rzeczywistej masy ciała, może być wykazane zwiększone stężenie acyklowiru w osoczu (patrz punkt 5.2). Dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego u pacjentów z nadwagą, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub będących w podeszłym wieku.

Ten produkt leczniczy zawiera

26,7 mg sodu na fiolkę 10 ml, co odpowiada 1,41% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych,

53,4 mg sodu na fiolkę 20 ml, co odpowiada 2,82% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych,

106,8 mg sodu na fiolkę 40 ml, co odpowiada 5,65 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2g 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 klirens nerkowy acyklowiru. Jednak z uwagi na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Aciclovir Accord 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 Accord 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 około 50%. Zaleca się oznaczanie stężenia teofiliny w osoczu podczas leczenia skojarzonego z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących acyklowiru stosowanego dożylnie przez kobiety w czasie ciąży. Dane dotyczące acyklowiru stosowanego doustnie u dużej liczby kobiet w ciąży wskazują, że acyklowir nie działa szkodliwie na przebieg ciąży lub zdrowie płodu/norodka. 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. Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści ze stosowania u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u 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.

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 wskazania.

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 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, 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: 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, sporządzonego roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), ale w powolnej infuzji dożylny 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 wynaczynieniu 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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.

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.

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 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.

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 (C_{max}^{SS}) 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 (C_{min}^{SS}) 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 C_{max}^{SS} i C_{min}^{SS} , 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 C_{max}^{SS} wynosiła 61,2 mikromole (13,8 mikrogram/ml), a wartość C_{min}^{SS} 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

Acyklowir w większości jest wydalany przez nerki w niezmienionej postaci. Jedynym znanym metabolitem wydalany z moczem jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, stanowiąca 10-15% dawki wydalanej z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania acyklowiru u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2,9 godziny. Po podaniu dożylnym większość leku jest wydalana 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, stanowiąca od 10 do 15% dawki wydalanej z moczem, jest jedynym znaczącym metabolitem acyklowiru.

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 osób w podeszłym wieku całkowity klirens maleje wraz z wiekiem i jest związany ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, chociaż zmiana końcowego okresu półtrwania leku w osoczu jest niewielka.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni końcowy okres półtrwania wynosił 19,5

godziny. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosił 5,7 godziny. Podczas dializy stężenie acyklowiru w osoczu spadło o około 60%.

Pacjenci otyli, którym podawano dożylnie dawki acyklowiru obliczone na podstawie całkowitej masy ciała, mieli wyższe stężenia maksymalne niż pacjenci o prawidłowej masie ciała otrzymujący dawkę obliczoną na podstawie całkowitej masy ciała. Jednak u pacjentów z otyłością olbrzymią (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 niższych stężeń maksymalnych pod względem skuteczności są nieznanne.

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 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

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po rozcieńczeniu: Pod względem chemicznym i fizycznym roztwór zachowuje stabilność przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania

roztworu spożywa na użytkownika. Jeśli rozcieńczenie jest wykonywane w zwalidowanych warunkach aseptycznych, produkt można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej, poniżej 25°C.

Ostrzeżenie: Istnieje różnica w okresie przydatności do użycia po rozcieńczeniu w przypadku podobnych zatwierdzonych produktów.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, 20 ml lub 50 ml (o pojemności napełnienia odpowiednio 10 ml, 20 ml i 40 ml) zamykana gumowym korkiem i aluminiowymi zamknięciem typu flip-off.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Usunąć każdą nieużytą ilość roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Na podstawie wyliczonej dawki należy ustalić odpowiednią liczbę i wielkość potrzebnych fiolek.

Sposób podawania

Wymaganą dawkę acyklowiru należy podawać w formie powolnej infuzji dożylniej trwającej co najmniej jedną godzinę.

Produkt leczniczy Aciclovir Accord można podawać za pomocą pompy infuzyjnej o kontrolowanej szybkości infuzji.

Ponadto, Aciclovir Accord można dalej rozcieńczać, tak by stężenie acyklowiru podawanego w infuzji dożylniej nie było większe niż 5 mg/ml (0,5% w/v).

Należy dodać wymaganą objętość Aciclovir Accord 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 roztworu (100 mg acyklowiru) dodać do 20 ml roztworu infuzyjnego.

W przypadku osób 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 roztworu), natomiast dla dawek 500 mg do 1000 mg musi zostać użyty drugi worek.

Po rozcieńczeniu według zalecanego schematu, acyklowir wykazuje zgodność farmaceutyczną z następującymi roztworami do infuzji i pozostaje stabilny przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C):

- sodu chlorek w postaci roztworu do infuzji (0,45% w/v i 0,9% w/v)

- sodu chlorek (0,18% w/v) i glukoza (4% w/v) w postaci roztworu do infuzji
- sodu chlorek (0,45% w/v) i glukoza (2,5% w/v) w postaci roztworu do infuzji
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna) do infuzji.

Acyklowir po rozcieńczeniu według powyższego schematu zapewni stężenie acyklowiru nie większe niż 0,5% w/v.

Z uwagi na brak przeciwdrobnoustrojowych substancji konserwujących, rozcieńczanie produktu leczniczego należy wykonać z zachowaniem zasad aseptyki bezpośrednio przed użyciem, a wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Jeśli przed podaniem lub podczas infuzji pojawi się widoczne zmętnienie lub wytrąca się kryształki, roztwór należy wyrzucić.

Wykazano zgodność ze strzykawkami z polipropylenu (PP), z zestawami do podawania dożylnego innymi niż z polichloroku winylu (PVC) oraz z workami infuzyjnymi innymi niż z polichloroku winylu (PVC).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26163

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudnia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.09.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.07.2024