

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACIX 500, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 500 mg acyklowiru (*Aciclovirum*) w postaci soli sodowej acyklowiru (548,8 mg).

1 fiolka zawiera 48,8 mg sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Opryszczkowe zapalenie mózgu.
- Ciężkie pierwotne zakażenia wirusem opryszczki (*Herpes simplex*) narządów płciowych.
- Ospa wietrzna, półpasiec (zakażenia wirusem *Varicella-zoster*).
- Zakażenia skóry i błon śluzowych, wywołane wirusem opryszczki u osób z wrodzonym upośledzeniem odporności lub z wtórnymi zaburzeniami odporności podczas leczenia immunosupresyjnego lub cytostatycznego.
- Zapobieganie zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u osób ze zmniejszoną odpornością, np. podczas intensywnego leczenia immunosupresyjnego.
- Zakażenie wirusem opryszczki u noworodków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka acyklowiru w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest taka sama dla wszystkich pacjentów.

Dawkę acyklowiru dla dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat przelicza się na powierzchnię ciała w celu uniknięcia podania za małych dawek.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek podaje się trzy razy na dobę, co 8 godzin.

Niżej przedstawiono zalecane dawkowanie.

Tabela 1. Dorośli, dzieci w wieku powyżej 12 lat, niemowlęta w wieku poniżej 3 miesięcy i noworodki.

a) Pacjenci z prawidłową odpornością

Wskazania	Dawka pojedyncza acyklowiru (mg/kg mc.)	Dawka dobową u osób z prawidłową czynnością nerek (mg/kg mc.)	Średni czas leczenia (dni)
Pierwotna opryszczka narządów płciowych	5	15	5*
Półpasiec	5	15	5*
Opryszczkowe zapalenie mózgu	10	30	10

Opryszczka noworodków	10	30	10
-----------------------	----	----	----

b) Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

Wskazania	Dawka pojedyncza acyklowiru (mg/kg mc.)	Dawka dobową u osób z prawidłową czynnością nerek (mg/kg mc.)	Średni czas leczenia (dni)
Opryszczka	5	15	5*
Ospa wietrzna	10	30	5*
Półpasiec	10	30	5*

* W pojedynczych przypadkach, w zależności od rodzaju i czasu trwania choroby, produkt leczniczy może być podawany dłużej.

Tabela 2. Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat

a) Pacjenci z prawidłową odpornością

Wskazania	Dawka pojedyncza acyklowiru (mg/m ² pc.)	Dawka dobową u osób z prawidłową czynnością nerek (mg/m ² pc.)	Średni czas leczenia (dni)
Pierwotna opryszczka narządów płciowych	250	750	5*
Półpasiec	250	750	5*
Opryszczkowe zapalenie mózgu	500	1500	10

b) Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

Wskazania	Dawka pojedyncza acyklowiru (mg/m ² pc.)	Dawka dobową u osób z prawidłową czynnością nerek (mg/m ² pc.)	Średni czas leczenia (dni)
Opryszczka	250	750	5*
Ospa wietrzna	500	1500	5*
Półpasiec	500	1500	5*

* W pojedynczych przypadkach, w zależności od rodzaju i czasu trwania choroby, produkt leczniczy może być podawany dłużej.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Acyklowir podawany dożylnie w postaci infuzji należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać właściwe nawodnienie organizmu pacjenta.

Tabela 3. Dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
25 do 50 ml/min	Dawkę zalecaną wyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 12 godzin.
10 do 25 ml/min	Dawkę zalecaną wyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (anuria) do 10 ml/min	U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) dawkę

	zalecaną wyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny.
	U pacjentów poddawanych hemodializie dawkę zalecaną wyżej (5 lub 10 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny i po cyklu dializy.

Tabela 4. Dawkowanie u niemowląt i dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
25 do 50 ml/min/1,73 m ²	Dawkę zalecaną wyżej (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	Dawkę zalecaną wyżej (250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy podawać co 24 godziny.
0 (anuria) do 10 ml/min/1,73 m ²	U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej dawkę zalecaną wyżej (250 lub 500 mg/m² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny. U pacjentów poddawanych hemodializie dawkę zalecaną wyżej (250 lub 500 mg/m² pc. lub 20 mg/kg mc.) należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny i po cyklu dializy.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie niewydolności nerek, zaleca się u nich dokładne monitorowanie czynności nerek. W razie konieczności dawkę produktu ACIX należy modyfikować zgodnie z tabelą 3.

Należy utrzymywać właściwe nawodnienie organizmu pacjenta.

Podczas stosowania dużych dawek acyklowiru (np. w trakcie leczenia opryszczkowego zapalenia mózgu) należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów przyjmujących małe ilości płynów.

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

Sposób podawania

Sporządzony roztwór do infuzji należy podawać w powolnej infuzji dożylniej przez co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.4).

Jeżeli ACIX 500 podaje się za pomocą pompy infuzyjnej, stężenie acyklowiru powinno wynosić 2,5% (25 mg/ml).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy utrzymywać właściwe nawodnienie organizmu pacjenta.

Produkt leczniczy w postaci infuzji dożylniej należy podawać przez 1 godzinę w celu uniknięcia wytrącaniu się acyklowiru w nerkach. Należy unikać szybkiego podawania produktu leczniczego ani nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Ryzyko zaburzeń czynności nerek zwiększa się podczas stosowania innych leków nefrotoksycznych. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania dożylniej postaci acyklowiru jednocześnie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku

Acyklowir usuwany jest przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być osłabiona, dlatego należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki w tej grupie wiekowej. Ze względu na zwiększone ryzyko neurologicznych działań niepożądanych, u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy wskazujące na takie działanie acyklowiru. W odnotowanych przypadkach reakcje te ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów otrzymujących w infuzji dożylniej duże dawki acyklowiru (np. w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu) należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów odwodnionych lub mających jakiekolwiek zaburzenia czynności nerek.

Wartość pH sporządzonego roztworu do infuzji wynosi około 11,0 i dlatego nie należy go podawać doustnie.

Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących. Roztwór należy sporządzać w warunkach aseptycznych, bezpośrednio przed użyciem.

Produkt leczniczy zawiera sód (patrz punkt 2).

Produkt leczniczy zawiera 48,8 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl (patrz punkt 6.6). Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w moczu, w wyniku aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Każdy stosowany jednocześnie lek, który współzawodniczy o ten mechanizm, może zwiększyć stężenie acyklowiru w osoczu.

Probenecyd i cymetydyna zwiększają w tym mechanizmie wartość AUC acyklowiru i zmniejszają jego wydalenie nerkowe. Ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru zmiana dawkowania nie jest jednak konieczna.

U pacjentów otrzymujących dożylnie acyklowir należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które współzawodniczą z acyklowirem o mechanizm wydalenia, ze względu na możliwość zwiększenia się stężenia w surowicy jednego lub obu leków (lub ich metabolitów). Jednoczesne podawanie acyklowiru i **mykofenolanu mofetylu** (leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządu) prowadzi do zwiększenia wartości AUC acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu.

Podczas jednoczesnego stosowania **litu** i dużej dawki podawanego dożylnie acyklowiru należy kontrolować stężenie litu w surowicy ze względu na ryzyko jego toksyczności.

Należy zachować ostrożność i kontrolować czynność nerek podczas jednoczesnego stosowania dożylnie acyklowiru i podawania leków wpływających na czynność nerek (takich jak **cyklosporyna** i **takrolimus**).

Badanie z udziałem pięciu mężczyzn wskazuje, że jednoczesne stosowanie acyklowiru zwiększa o około 50% wartość AUC podawanej ogólnie **teofiliny**. Zaleca się oznaczanie stężenia teofiliny w osoczu podczas leczenia skojarzonego z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie acyklowiru można rozważać jedynie w przypadku, gdy oczekiwane korzyści stosowania leku u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu.

Rejestry ciąż z okresu po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu przedstawiają dane dotyczące kobiet, które w okresie ciąży otrzymywały acyklowir w jakiegokolwiek postaci farmaceutycznej. Dane te nie wskazują na większą liczbę wad wrodzonych niż w ogólnej populacji. Nie wykazano również, aby któraś z wad wrodzonych była swoista dla acyklowiru ani nie wykazano żadnej spójności w odniesieniu do ich wspólnej przyczyny.

Patrz również „Działanie teratogenne” w punkcie 5.3.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę stężenie leku w mleku kobiecym było od 0,6 do 4,1-krotnie większe 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./dobę. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas stosowania acyklowiru 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 ruchliwość lub budowę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acyklowir w postaci infuzji dożylnych podawany jest na ogół pacjentom hospitalizowanym, więc informacja o wpływie produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie ma tu zazwyczaj zastosowania. Ponadto nie ma badań, które oceniałyby wpływ acyklowiru na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość wymienionych działań niepożądanych jest jedynie przybliżona, gdyż w większości przypadków dokładne dane nie są dostępne. Ponadto częstość działań niepożądanych może różnić się zależnie od wskazań.

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, małopłytkowość, leukopenia).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

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

Objawy te są na ogół przemijające i zwykle stwierdzane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi sprzyjającymi czynnikami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: zapalenie żyły.

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 we krwi.

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: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Uważa się, że szybkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi związane jest z maksymalnym stężeniem leku w osoczu i stanem nawodnienia pacjenta. Aby uniknąć takiego działania, sporządzonego roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, ale w powolnej infuzji dożylniej, podawanej przez co najmniej 60 minut.

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

Ból nerek może się wiązać z niewydolnością nerek.

Należy odpowiednio nawodnić pacjenta. Zaburzenia czynności nerek ustępują zazwyczaj szybko po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) zmniejszeniu dawki produktu albo jego odstawieniu.

W pojedynczych przypadkach może dojść do ostrej niewydolności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Ciężkie miejscowe stany zapalne, prowadzące czasami do martwicy tkanek, mogą wystąpić na skutek nieprawidłowego podania acyklowiru 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 podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie acyklowiru podanego dożylnie powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi i następnie niewydolność nerek. Opisywano także objawy ze strony układu nerwowego, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, drgawki, 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 przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Kod ATC: J05AB01

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

W kulturach komórkowych acyklowir wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe na wirusa HSV-1, a następnie (według malejącej aktywności) na HSV-2, VZV, EBV i CMV. Hamujące działanie acyklowiru na 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 dla komórek ssaków jest mała. Jednak TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV, VZV i EBV, przekształca acyklowir do monofosforanu acyklowiru, analogu nukleozydu, a enzymy komórkowe przekształcają go do difosforanu i wreszcie do trifosforanu. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA, jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, hamuje jego replikację i w konsekwencji powoduje przerwanie syntezy łańcucha DNA. Proces ten ogranicza replikację wirusa.

U pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością, długotrwałe lub powtarzane leczenie acyklowirem może prowadzić do selekcji szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości. Tym samym, ci pacjenci mogą nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem.

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

Zakres działania *in vitro*

Bardzo wrażliwe: wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2, wirus ospy wietrznej i półpaśca.

Wrażliwe: wirus Epsteina-Barr.

Częściowo wrażliwe i odporne: wirus cytomegalii.

Oporne: wirusy RNA, adenowirusy, pokswirusy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U osób dorosłych okres półtrwania acyklowiru po podaniu dożylnym wynosi około 2,9 godziny. Większość leku wydalana jest przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy niż klirens kreatyniny, co wskazuje, że w wydalaniu leku, obok przesączania kłębuszkowego, bierze udział wydzielanie kanalikowe. Jedynym istotnym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, która stanowi od 10 do 15% dawki wydalanej w moczu. Podanie 1 g probenecydu na 60 minut przed podaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18% i zwiększa wartość AUC o 40%.

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 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Wartości (C_{ssmin}) po 7 godzinach wynosiły, odpowiednio, 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$) i 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

U dzieci w wieku powyżej 1 roku obserwowano podobne wartości (C_{ssmax}) i (C_{ssmin}), gdy dawkę 5 mg/kg mc. zastąpiono dawką 250 mg/m² pc., a dawkę 10 mg/kg mc. dawką 500 mg/m² pc.

U noworodków i niemowląt do 3 miesiąca życia leczonych acyklowirem w dawce 10 mg/kg mc. podawanym w jednogodzinnych infuzjach co 8 godzin, wartość (C_{ssmax}) wynosiła 61,2 $\mu\text{mol/l}$ (13,8 $\mu\text{g/ml}$), a (C_{ssmin}) 10,1 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Okres półtrwania w osoczu wyniósł u tych pacjentów 3,8 godziny.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się z wiekiem i jest związany ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, choć zmiany w okresie półtrwania leku w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania wynosi 19,5 godziny, a podczas hemodializy 5,7 godziny. Dializa zmniejsza ilość acyklowiru w osoczu o około 60%.

W badaniu klinicznym z udziałem 7 chorośliwie otyłych kobiet, którym podawano dożylnie acyklowir w dawce dostosowanej do ich masy ciała, stężenie acyklowiru w osoczu było dwukrotnie większe niż u 5 pacjentek o prawidłowej masie ciała.

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%), dlatego mało prawdopodobne są interakcje związane z wypieraniem acyklowiru przez inne leki z miejsc wiązania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność i rakotwórczość

Wyniki szeregu badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że acyklowir nie stanowi zagrożenia genetycznego dla człowieka.

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

Działanie teratogenne

W uznanych międzynarodowo standardowych testach ogólnoustrojowe podanie acyklowiru nie powodowało działania embriotoksycznego czy teratogenne u królików, szczurów i myszy.

W niestandardowych badaniach 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.

Wpływ na płodność

Po podaniu szczurom i psom acyklowiru w dawkach znacznie przekraczających dawki terapeutyczne, obserwowano przemijające w znacznym stopniu działania niepożądane na spermatogenezę związaną z ogólną toksycznością.

Brak wpływu acyklowiru podanego doustnie na płodność wykazano w badaniu obejmującym dwa pokolenia myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać roztworu acyklowiru z kwasowymi lub buforowanymi roztworami do infuzji.

6.3 Okres ważności

4 lata

Sporządzony roztwór do infuzji: przechowywać do 48 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.
Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Warunki przechowywania sporządzonego roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła zamykane gumowymi korkami oraz kapsłami aluminiowymi i dyskami z polipropylenu, na tacce z polistyrenu, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

Roztwór do infuzji należy sporządzać w warunkach aseptycznych, bezpośrednio przed użyciem.
Do rozpuszczania produktu i pobierania z fiołki stężonego roztworu zaleca się stosowanie igieł o średnicy do 0,8 mm.

Zawartość fiołki rozpuścić przez dodanie 20 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Otrzymany stężony roztwór lub jego część natychmiast rozcieńczyć (jednorazowo przynajmniej 100 ml, maksymalnie 500 ml). Jako rozcieńczalnik należy stosować 0,9% roztwór chlorku sodu bez żadnych dodatkowych składników.

Nie stosować roztworu, w którym przed rozpoczęciem lub w trakcie infuzji pojawi się zmętnienie lub wytrąca się kryształki.
Niewykorzystaną część suchej substancji lub roztworu należy wyrzucić.

Uwaga: pH stężonego roztworu produktu ACIX wynosi około 11. Nie podawać doustnie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8681

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudnia 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.05.2025