

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aciclovir Altan, 250 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: aciklovir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 250 mg aciklovira.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum-hidroksid.

Jedna bočica sadrži 26 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak izgleda kao beli, sušterasti kolač.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija *Herpes simplex* infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata i teškog oblika inicijalnog genitalnog herpesa kod pacijenata koji nisu imunokompromitovani.
- Profilaksa *Herpes simplex* infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata.
- Terapija pacijenata sa *Varicella zoster* infekcijom.
- Terapija pacijenata sa herpes encefalitisom.
- Terapija infekcija izazvanih virusom *Herpes simplex* kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta do 3 meseca.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Kod pacijenata sa *Herpes simplex* (osim herpes encefalitis) ili *Varicella zoster* infekcijom primenjuje se doza koja iznosi 5 mg/kg telesne mase na svakih 8 sati kada funkcija bubrega nije oštećena (videti ispod deo „Oštećenje funkcije bubrega”).

Kod imunokompromitovanih pacijenata sa *Varicella zoster* infekcijom ili kod pacijenata sa herpes encefalitisom primenjuje se doza 10 mg/kg telesne mase na svakih 8 sati kada funkcija bubrega nije oštećena (videti ispod deo „Oštećenje funkcije bubrega”).

Kod gojaznih pacijenata, prilikom primene aciklovira intravenskim putem, doza određena na osnovu njihove stvarne telesne mase može dovesti do većih koncentracija u plazmi (videti odeljak 5.2). Stoga, potrebno je razmotriti smanjenje doze kod gojaznih pacijenata, posebno onih sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Doza intravenski primenjenog aciklovira za odojčad i decu uzrasta između 3 meseca i 12 godina izračunava se na osnovu površine tela.

Kod odojčadi i dece uzrasta 3 meseca i starijih sa *Herpes simplex* (osim herpesnog encefalitisa) ili *Varicella zoster* infekcijom potrebno je primeniti lek Aciclovir Altan u dozi od 250 mg/m² telesne površine svakih 8 sati, ukoliko funkcija bubrega nije oštećena.

Kod imunokompromitovane dece sa *Varicella zoster* infekcijom ili kod dece sa herpesnim encefalitisom potrebno je primeniti lek Aciclovir Altan u dozi od 500 mg/m² telesne površine svakih 8 sati, ukoliko funkcija bubrega nije oštećena.

Kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta do 3 meseca doza se preračunava na osnovu telesne mase.

Preporučeno doziranje za ovu populaciju, kao terapija kod potvrđenog ili suspektnog neonatalnog herpesa je 20 mg/kg telesne mase intravenski na 8 sati tokom 21. dana u slučaju diseminovane i bolesti centralnog nervnog sistema, ili tokom 14 dana za bolesti ograničene na kožu i mukozne membrane.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega zahteva se odgovarajuće prilagođavanje doziranja, u zavisnosti od stepena oštećenja (videti ispod deo „*Oštećenje funkcije bubrega*”).

Stariji pacijenti

Neophodno je uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega kod starijih pacijenata, kao i prilagođavanje doziranja u skladu sa tim (videti ispod deo „*Oštećenje funkcije bubrega*”).

Potrebno je održavati adekvatnu hidrataciju pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Savetuje se oprez kada se lek Aciclovir Altan primenjuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Potrebno je održavati adekvatnu hidrataciju.

Prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, zasniva se na klirensu kreatinina, u jedinici po mL/min za odrasle i adolescente i u jedinici po mL/min/1,73m² za pedijatrijsku populaciju mlađu od 13 godina. Preporučuje se prilagođavanje doziranja na sledeći način:

Prilagođavanje doziranja kod odraslih i adolescenata:

Klirens kreatinina	Doziranje
25-50 mL/min	Iznad preporučena doza (5 ili 10 mg/kg telesne mase) primenjuje se na svakih 12 sati.
10-25 mL/min	Iznad preporučena doza (5 ili 10 mg/kg telesne mase) primenjuje se na svaka 24 sata.
0 (anurija)-10 mL/min	Kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (engl. <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> , CAPD) iznad preporučena doza (5 ili 10 mg/kg telesne mase) se prepolovljava i primenjuje na svaka 24 sata. Kod pacijenata na hemodijalizi iznad preporučena doza (5 ili 10 mg/kg telesne mase) se prepolovljava i primenjuje na svaka 24 sata i nakon

dijalize.

Prilagođavanje doziranja kod novorođenčadi, odojčadi i dece:

Klirens kreatinina	Doziranje
25-50 mL/min/1,73m ²	Iznad preporučena doza (250 ili 500 mg/m ² telesne površine ili 20 mg/kg telesne mase) primenjuje se na svakih 12 sati.
10-25 mL/min/1,73m ²	Iznad preporučena doza (250 ili 500 mg/m ² telesne površine ili 20 mg/kg telesne mase) primenjuje se na svaka 24 sata.
0 (anurija) - 10 mL/min/1,73m ²	Kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (engl. <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> , CAPD) iznad preporučena doza (250 ili 500 mg/m ² telesne površine ili 20 mg/kg telesne mase) se prepolovljava i primenjuje na svaka 24 sata. Kod pacijenata na hemodijalizi iznad preporučena doza (250 ili 500 mg/m ² telesne površine ili 20 mg/kg telesne mase) se prepolovljava i primenjuje na svaka 24 sata i nakon dijalize.

Terapija obično traje 5 dana, ali trajanje može biti prilagođeno zdravstvenom stanju pacijenta i kliničkom odgovoru na terapiju. Terapija herpesnog encefalitisa uobičajeno traje 10 dana. Terapija neonatalnih infekcija izazvanih herpes virusom obično traje 14 dana u slučaju mukokutanih (koža-oko-usta) infekcija, a 21 dan za diseminovane i bolesti centralnog nervnog sistema.

Dužina primene leka u profilaktičke svrhe određena je dužinom perioda trajanja rizika.

Način primene

Spora intravenska infuzija u trajanju od jednog sata.

Za uputstva o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aciklovir ili valaciklovir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potrebno je održavati adekvatnu hidrataciju kod pacijenata koji intravenski primaju aciklovir ili oralno u velikim dozama.

Doze aciklovira, koji se primenjuje intravenski, potrebno je dati u vidu infuzije tokom perioda od jednog sata, kako bi se izbegla precipitacija aciklovira u bubrežima; potrebno je izbegavati primenu aciklovira putem brze ili bolus injekcije.

Rizik od oštećenja bubrega povećava se pri istovremenoj primeni sa drugim nefrotoksičnim lekovima. Potreban je oprez ukoliko se aciklovir primenjuje intravenski sa drugim nefrotoksičnim lekovima.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i kod starijih pacijenata

Aciklovir se eliminiše putem renalnog klirensa, zbog toga je neophodno prilagoditi dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Kod starijih pacijenata verovatno je prisutno smanjenje funkcije bubrega i zbog toga je kod ove grupe pacijenata neophodno razmotriti potrebu prilagođavanja doze. Kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega postoji povećan rizik od razvoja neuroloških poremećaja i potrebno ih je pažljivo pratiti radi otkrivanja ovih neželjenih dejstava. U prijavljenim slučajevima, ove reakcije su bile uglavnom reverzibilne nakon prekida terapije (videti odeljak 4.8). Produžena ili ponavljana primena aciklovira kod teško imunokompromitovanih osoba može dovesti do

selekcije sojeva virusa sa smanjenom osetljivošću, koji mogu slabo odgovoriti na dodatnu terapiju aciklovirom (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata koji primaju infuziju leka Aciclovir Altan u većim dozama (npr. kod herpesnog encefalitisa) potrebno je specifično praćenje funkcije bubrega, posebno ukoliko su pacijenti dehidrirani ili imaju oštećenje funkcije bubrega.

Rekonstituisani rastvor ima pH od približno 11, pa se zbog toga ne primenjuje oralno. Ovaj lek sadrži 1,13 mmol (26 mg) natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Lek Aciclovir Altan ne sadrži antimikrobiološke konzervanse, tako da rekonstituciju i razblaživanje treba sprovesti pod potpuno aseptičnim uslovima, neposredno pre primene, a neiskorišćeni rastvor treba odbaciti. Rekonstituisani ili razblaženi rastvor ne treba držati u frižideru.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aciklovir se primarno eliminiše urinom, u nepromenjenom obliku, putem aktivne renalne tubularne sekrecije. Svaki lek kompetitivan za navedeni mehanizam, primenjen istovremeno, može povećati koncentracije aciklovira u plazmi. Probenecid i cimetidin ovim mehanizmom povećavaju površinu ispod krive (PIK) aciklovira i smanjuju renalni klirens aciklovira. Međutim, nije neophodno prilagođavanje doze zbog velikog terapijskog indeksa aciklovira.

Savetuje se oprez kod pacijenata kod kojih se primenjuje lek Aciclovir Altan intravenskim putem prilikom istovremene primene sa lekovima koji su kompetitivni acikloviru u mehanizmu eliminacije, zbog mogućeg povećanja koncentracije jednog ili oba leka ili njihovih metabolita u plazmi. Pokazano je povećanje PIK-a aciklovira u plazmi i neaktivnog metabolita mikofenolatmofetila, imunosuprimirajućeg agensa koji se primenjuje kod pacijenata koji se podvrgavaju transplantaciji, prilikom istovremene primene navedena dva leka.

Ukoliko se **litijum** primenjuje istovremeno sa velikim dozama aciklovira primenjenim intravenski, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu, zbog rizika od toksičnog delovanja litijuma.

Takođe se savetuje oprez (sa praćenjem promena funkcije bubrega) ukoliko se infuzija leka Aciclovir Altan primenjuje sa drugim lekovima koji utiču na funkciju bubrega (npr. ciklosporin, takrolimus).

Eksperimentalna studija sprovedena kod pet ispitanika muškog pola pokazala je da istovremena terapija aciklovirom povećava PIK ukupno primenjenog **teofilina** za približno 50%. Preporučuje se merenje koncentracija u plazmi tokom istovremene terapije aciklovirom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o uticaju aciklovira na plodnost kod žena.

U studiji kod 20 ispitanika muškog pola sa normalnim brojem spermatozoida, pokazano je da oralna primena aciklovira u dozama do 1 g dnevno, tokom perioda od 6 meseci, ne ispoljava klinički značajne efekte na broj spermatozoida, njihovu pokretljivost ili morfologiju.

Videti klinička ispitivanja u odeljku 5.2.

Trudnoća

U okviru postmarketinškog registra primene aciklovira u trudnoći, dokumentovani su ishodi trudnoća nakon izloženosti acikloviru, u bilo kom farmaceutskom obliku. Nalazi registra nisu pokazali povećan broj anomalija pri rođenju u populaciji izloženoj acikloviru u poređenju sa opštom populacijom i nisu pokazali da

kod anomalija u izloženoj populaciji postoji jedinstven ili konzistentan obrazac, koji bi ukazao na zajednički uzrok.

Sistemska primena aciklovira u standardnim pretkliničkim ispitivanjima, nije prouzrokovala embriotoksična ili teratogena dejstva kod kunića, pacova ili miševa. U nestandardnim ispitivanjima kod pacova uočene su fetalne anomalije, ali tek nakon primene velikih supkutanih doza koje su bile toksične za ženku. Klinički značaj ovih nalaza nije sasvim jasan.

Zbog toga primenu leka Aciclovir Altan u trudnoći, treba razmotriti samo kada potencijalne koristi prevazilaze mogućnosti nepoznatih rizika. Rezultati ispitivanja reproduktivne toksičnosti uključeni su u odeljak 5.3.

Dojenje

Nakon oralne primene 200 mg aciklovira pet puta dnevno, aciklovir je detektovan u majčinom mleku u rasponu koncentracija koje su bile od 0,6 do 4,1 puta veće od odgovarajućih koncentracija u plazmi. Ove koncentracije mogu potencijalno izložiti odojče dozama aciklovira do najviše 0,3 mg/kg/dan. Zbog toga se preporučuje poseban oprez, ukoliko se lek Aciclovir Altan primenjuje kod žena koje doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Aciclovir Altan uobičajeno se primenjuje kod hospitalizovanih pacijenata i zbog toga informacija o sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije relevantna. Nisu sprovedene kliničke studije o uticaju aciklovira na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kategorije učestalosti neželjenih događaja, procenjene su za neželjene reakcije koje su navedene u daljem tekstu. Međutim, za većinu neželjenih događaja nisu bili dostupni odgovarajući podaci za procenu njihove učestalosti. Dodatno, učestalost istih neželjenih događaja može biti različita u zavisnosti od indikacije.

Neželjena dejstva, navedena su u daljem tekstu, prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti pojave neželjenih dejstava su definisane kao:

veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do <1000), veoma retko ($<1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno: smanjenje vrednosti hematoloških parametara (anemija, trombocitopenija, leukopenija).

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: anafilaksa.

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema

Veoma retko: glavobolja, vrtoglavica, agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, dizartrija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolencija, encefalopatija, koma.

Navedene neželjene reakcije generalno su reverzibilne i najčešće su prijavljene kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili drugim predisponirajućim faktorima (videti odeljak 4.4).

Vaskularni poremećaji

Često: flebitis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retko: dispnea.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, povraćanje.
Veoma retko: dijareja, abdominalni bol.

Hepatobilijarni poremećaji

Često: reverzibilno povećanje vrednosti enzima jetre.
Veoma retko: reverzibilno povećanje vrednosti bilirubina, žutica, hepatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pruritus, urtikarija, osip (uključujući fotosenzitivnost).
Veoma retko: angioedem.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: povećanje vrednosti uree i kreatinina u krvi.

Smatra se da je rapidno povećanje vrednosti uree i kreatinina u krvi povezano sa maksimalnim koncentracijama leka u plazmi i neadekvatnom hidratacijom pacijenta. U cilju sprečavanja navedene pojave, lek ne treba primeniti u vidu intravenske bolus injekciju, već samo u vidu spore infuzije tokom perioda od jednog sata.

Veoma retko: oštećenje funkcije bubrega, akutna bubrežna insuficijencija i renalni bol.

Neophodno je održavati adekvatnu hidrataciju pacijenta. Kod oštećenja funkcije bubrega, stanje pacijenta obično se brzo popravlja posle rehidratacije i/ili smanjenja doze ili prestanka primene leka. Međutim, u izuzetnim slučajevima može doći do progresije oštećenja funkcije bubrega i akutne bubrežne insuficijencije.

Renalni bol može biti povezan sa insuficijencijom bubrega i kristalurijom.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma retko: zamor, groznica, lokalne inflamatorne reakcije.

Teške lokalne inflamatorne reakcije koje ponekad dovode do ozbiljnog oštećenja kože, mogu se desiti kada intravenska formulacija aciklovira, neželjeno, infuzijom dospe u ekstravaskularno tkivo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje aciklovirom, koji je primenjen intravenskim putem, dovodi do povećanja vrednosti kreatinina u serumu, azota, poreklom iz uree, u krvi i posledične bubrežne insuficijencije. Opisani su i neurološki poremećaji pridruženi predoziranju, uključujući stanje konfuzije, halucinacije, agitaciju, konvulzije i komu.

Potrebno je pažljivo posmatrati pacijente u slučaju pojave znakova toksičnosti. Hemodijaliza značajno poboljšava uklanjanje aciklovira iz krvi i zbog toga može biti uzeta u obzir kao mogućnost u terapiji predoziranja ovim lekom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; Nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze.

ATC šifra: J05AB01

Aciklovir je sintetski analog purina koji pokazuje *in vitro* i *in vivo* inhibitornu aktivnost protiv humanih herpes virusa, uključujući *Herpes simplex* (HSV) tip 1 i 2, i *Varicella zoster* virusa (VZV), *Epstein-Barr* virus (EBV) i citomegalovirus (CMV). U kulturi ćelija, aciklovir ima najveću antivirusnu aktivnost protiv HSV-1, a zatim u opadajućem redosledu prema HSV-2, VZV, EBV i CMV.

Inhibitorna aktivnost protiv HSV-1, HSV-2, VZV i EBV je visoko selektivna. Enzim timidin kinaza (TK) normalnih, neinficiranih ćelija ne koristi efektivno aciklovir kao supstrat, stoga je toksičnost prema ćelijama domaćina sisara mala. Međutim, timidin kinaza kodirana pomoću HSV, VZV i EBV konvertuje aciklovir u aciklovir-monofosfat, analog nukleozida, koji se dalje konvertuje do difosfata i na kraju do trifosfata pomoću ćelijskih enzima. Aciklovir-trifosfat interaguje sa virusnom DNK polimerazom i inhibira virusnu DNK replikaciju, što dovodi do prekida lanca nakon njegove ugradnje u virusnu DNK.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aciklovir se samo delimično resorbuje iz creva. Prosečna bioraspodivnost nakon oralne primene varira između 10 i 20%. U uslovima natašte, srednje maksimalne koncentracije (C_{max}) 0,4 mikrograma/mL postižu se približno za 1,6 sati nakon doze od 200 mg primenjene kroz oralnu suspenziju ili kapsulu. Srednje maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{ss(max)}$) povećavaju se na 0,7 mikrograma/mL (3,1 mikromola) u stanju ravnoteže nakon doze od 200 mg primenjivane na svaka četiri sata. Uočeno je manje nego proporcionalno povećanje vrednosti $C_{ss(max)}$ nakon doza od 400 mg i 800 mg primenjivanih na 4 sata, uz vrednost koje dostižu 1,2 mikrograma/mL (5,3 mikromola) za dozu od 400 mg i 1,8 mikrograma/mL (8 mikromola) za dozu od 800 mg.

Distribucija

Srednji volumen distribucije od 26 L ukazuje na to da se aciklovir distribuira u okviru ukupne telesne tečnosti. Prividne vrednosti volumena distribucije (Vd/F) nakon oralne primene su u opsegu od 2,3 do 17,8 L/kg. Kako je vezivanje za proteine plazme relativno niskog stepena (9% - 33%), ne očekuju se interakcije sa lekovima, koje uključuju istiskivanje sa mesta vezivanja.

Koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti su približno 50% od odgovarajućih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže.

Biotransformacija

Aciklovir se pretežno ekskretuje u nepromenjenom obliku putem bubrega. Jedini značajan metabolit aciklovira u urinu je 9-[(karboksimetoksi)-metil]guanin i on predstavlja 10 – 15% doze koja se ekskretuje putem urina.

Eliminacija

Kod odraslih srednja sistemska izloženost ($PIK_{0-\infty}$) acikloviru je u opsegu između 1,9 i 2,2 mikrograma*h/mL nakon doze od 200 mg. Pri ovoj dozi, srednje terminalno poluvreme eliminacije u plazmi nakon oralne primene varira između 2,8 i 4,1 sat.

Kod odraslih terminalno poluvreme eliminacije aciklovira iz plazme nakon intravenske primene je oko 2,9 sati. Renalni klirens aciklovira ($CL_r = 14,3$ L/h) je znatno veći od klirensa kreatinina, što ukazuje na to da, osim glomerularne filtracije, i tubularna sekrecija doprinosi eliminaciji leka putem bubrega. Poluvreme eliminacije i ukupni klirens aciklovira zavise od funkcije bubrega. Stoga, prilagođavanje doziranja se preporučuje za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

Kod odraslih, srednje maksimalne koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže ($C_{SS(max)}$) posle jednočasovne infuzije od 2,5 mg/kg, 5 mg/kg i 10 mg/kg bile su, redom, 22,7 mikromola (5,1 mikrograma/mL), 43,6 mikromola (9,8 mikrograma/mL) i 92 mikromola (20,7 mikrograma/mL). Odgovarajuće minimalne koncentracije ($C_{SS(min)}$), 7 sati kasnije, bile su za doze 2,5 mg/kg, 5 mg/kg i 10 mg/kg, redom 2,2 mikromola (0,5 mikrograma/mL), 3,1 mikromola (0,7 mikrograma/mL) i 10,2 mikromola (2,3 mikrograma/mL). Kod dece starije od 1 godine, slične srednje maksimalne ($C_{SS(max)}$) i minimalne ($C_{SS(min)}$) koncentracije zapažene su kada je doza 250 mg/m² zamenjena dozom 5 mg/kg, a doza od 500 mg/m² zamenjena dozom 10 mg/kg.

Kod novorođenčadi (uzrast od 0 do 3 meseca) lečenih dozama od 10 mg/kg koje su primenjivane jednočasovnom infuzijom na 8 sati, vrednost $C_{SS(max)}$ iznosila je 61,2 mikromola (13,8 mikrograma/mL), a $C_{SS(min)}$ 10,1 mikromol (2,3 mikrograma/mL). U izdvojenoj grupi novorođenčadi lečenoj dozom 15 mg/kg na 8 sati, pokazan je približno proporcionalni porast sa dozom, uz C_{max} 83,5 mikromola (18,8 mikrograma/mL) i C_{min} od 14,1 mikromol (3,2 mikrograma/mL). Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme tih pacijenata iznosilo je 3,8 h.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens opada sa godinama usled smanjenja klirensa kreatinina. Međutim, mogućnost oštećenja funkcije bubrega kod starijih mora se uzeti u obzir i, u skladu sa tim, prilagoditi doziranje.

Oštećenje funkcije bubrega

Utvrđeno je da je srednje terminalno poluvreme eliminacije 19,5 sati kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Srednje poluvreme eliminacije aciklovira u toku hemodijalize iznosilo je 5,7 sati. Koncentracije aciklovira u plazmi smanjivale su se približno 60% tokom dijalize.

Gojaznost

Tokom kliničke studije morbidno gojaznim pacijentima ženskog pola ($n = 7$) intravenskim putem su primenjivane doze aciklovira određene na osnovu njihove stvarne telesne mase, nakon čega je utvrđeno da su koncentracije leka u plazmi približno dvostruko veće od onih zabeleženih kod pacijenata sa normalnom telesnom masom ($n = 5$), što je bilo u skladu sa razlikom u telesnoj masi pacijenata koja je postojala između te dve grupe.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mutagenost

Rezultati velikog broja *in vitro* i *in vivo* testova mutagenosti ukazuju na to da nije verovatno da aciklovir predstavlja rizik za genetski materijal ljudi.

Karcinogenost

Tokom dugotrajnih ispitivanja na pacovima i miševima nije utvrđeno da je aciklovir karcinogen.

Teratogenost

Sistemska primena aciklovira u međunarodno prihvaćenim standardnim testovima nije pokazala embriotoksična ili teratogena dejstva na pacove, kuniće ili miševе.

U nestandardnim testovima sprovedenim na pacovima, zabeležene su abnormalnosti fetusa, ali samo nakon primene veoma velikih supkutanih doza koje su izazivale maternalnu toksičnost. Klinički značaj ovih nalaza nije pouzdano utvrđeno.

Plodnost

Pojava neželjenih dejstava na spermatogenezu koja su u velikoj meri reverzibilna, a povezana sa ukupnom toksičnošću kod pacova i pasa, prijavljena je samo prilikom primene doza aciklovira koje znatno prevazilaze one koje se primenjuju tokom terapije. Istraživanja sprovedena na dve generacije miševa nisu ukazala na uticaj aciklovira na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (koristi se za podešavanje pH vrednosti).

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Za rekonstituisani rastvor, hemijska i fizička stabilnost je dokazana za 12 sati na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev u slučaju da način otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja rastvora su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica tipa I zatvorena čepom od hlorbutil gume sa aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 50 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija rastvora: Aciklovir, prašak za rastvor za infuziju, treba da se rekonstituiše korišćenjem sledećih zapremina vode za injekcije u bočici ili intravenske injekcije natrijum-hlorida u bočici (0,9% masene koncentracije) kako bi se dobio rastvor koji sadrži 25 mg aciklovira po mL:

Formulacija	Zapremina tečnosti za rekonstituciju rastvora
-------------	---

Bočica od 250 mg	10 mL
------------------	-------

Na osnovu izračunate doze treba odrediti jačinu leka i odgovarajući broj bočica koje će se koristiti. Da bi se rekonstituisao rastvor, u svaku bočicu treba dodati preporučenu zapreminu rastvora za infuziju i lagano protresti dok se sadržaj bočice potpuno ne rastvori.

Primena leka

Potrebnu dozu leka Aciclovir Altan, prašak za rastvor za infuziju, treba primeniti putem spore intravenske infuzije u trajanju od jednog sata.

Nakon rekonstitucije lek Aciclovir Altan može se primeniti pomoću infuzione pumpe sa kontrolisanom brzinom primene.

Kao druga mogućnost, rekonstituisani rastvor se može dalje razblažiti kako bi se dobila koncentracija aciklovira ne veća od 5 mg/mL (0,5% masene koncentracije) za primenu putem infuzije:

Dodati potrebnu količinu rekonstituisanog rastvora u izabrani rastvor za infuziju, kao što je preporučeno u daljem tekstu, i dobro protresti da bi se obezbedilo odgovarajuće mešanje.

Za decu i novorođenčad, kada je preporučljivo da se zapremina rastvora za infuziju svede na minimum, preporučuje se da se razblaživanje obavi pomoću 4 mL rekonstituisanog rastvora (100 mg aciklovira) koji se dodaje u 20 mL rastvora za infuziju.

Za odrasle osobe preporučuje se upotreba kesa za infuziju koje sadrže 100 mL rastvora za infuziju.

Kada se razblaži u skladu sa preporukama, poznato je da je aciklovir, prašak za rastvor za infuziju kompatibilan sa rastvorima za infuziju navedenim u nastavku, kao i da je na sobnoj temperaturi stabilan 12 sati:

- Rastvor za infuziju natrijum-hlorida u bočici (0,45% i 0,9% masene koncentracije);
- Rastvor za infuziju natrijum-hlorida (0,18% masene koncentracije) i glukoze (4% masene koncentracije) u bočici;
- Rastvor za infuziju natrijum-hlorida (0,45% masene koncentracije) i glukoze (2,5% masene koncentracije) u bočici;
- Rastvor za infuziju natrijum-laktata (*Hartmann*-ov rastvor).

Budući da u rastvoru nema antimikrobnih konzervanasa, proces rekonstitucije i razblaživanja mora da se sprovede u potpuno sterilnim uslovima, neposredno pre upotrebe, a svaki neiskorišćeni rastvor mora da se odbaci.

Ako rastvor pre ili tokom davanja infuzije postane vidno zamućen ili se u njemu pojavi bilo kakva vidljiva kristalizacija, rastvor treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO, Beogradskog Bataljona 4, Beograd - Čukarica

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04209-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

14.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2022.