

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ASIRAX 250 mg
liofilizat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Jedna bočica sadrži 250 mg aciklovira.

Pomoćne supstance:

Natrijum hidroksid - 45,2 mg.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Liofilizat za rastvor za infuziju
Bijeli do gotovo-bijeli liofilizat za rastvor za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

ASIRAX je indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih virusom *Herpes simplex* kod imunokompromitovanih pacijenata i teškog početnog genitalnog herpesa kod neimunokompromitovanih pacijenata.

ASIRAX je indiciran za profilaksu infekcija uzrokovanih virusom *Herpes simplex* kod imunokompromitovanih pacijenata.

ASIRAX je indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih virusom *Varicella zoster*.

ASIRAX je indiciran za liječenje herpetičnog encefalitisa.

ASIRAX je indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih virusom *Herpes simplex* kod novorođenčadi i dojenčadi uzrasta do 3 mjeseca.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene: spora intravenska infuzija u trajanju od 1 sat.

Period liječenja lijekom ASIRAX obično traje 5 dana, ali se može prilagoditi stanju pacijenta i odgovoru na terapiju. Liječenje herpetičnog encefalitisa obično traje 10 dana. Liječenje herpes infekcija kod novorođenčadi obično traje 14 dana za mukokutane infekcije (koža-oko-usta) i 21 dan za diseminirane bolesti ili bolesti centralnog nervnog sistema.

Trajanje profilaktičke primjene lijeka ASIRAX je određeno trajanjem rizičnog perioda.

Doziranje kod odraslih:

Pacijentima s *Herpes simplexom* (osim herpetičnog encefalitisa) ili *Varicella zoster* infekcijama treba davati ASIRAX u dozama od 5 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati, pod uslovom da funkcija bubrega nije oštećena (vidjeti Doziranje kod oštećenja bubrega).

Imunokompromitovanim pacijentima sa infekcijama *Varicella zoster* ili pacijentima s herpetičnim encefalitisom treba davati ASIRAX u dozama od 10 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati, pod uslovom da funkcija bubrega nije oštećena (vidjeti Doziranje kod oštećenja bubrega).

Kod gojaznih pacijenata kojima se intravenski aciklovir dozira na osnovu njihove idealne tjelesne težine, a ne stvarne tjelesne težine, mogu se postići veće koncentracije u plazmi (vidjeti poglavlje 5.2 Farmakokinetičke karakteristike). Stoga treba razmotriti smanjenje doze kod gojaznih pacijenata, a posebno onih s oštećenjem bubrega ili starijih osoba.

Doziranje kod dojenčadi i djece: Doza lijeka ASIRAX za dojenčad i djecu u dobi između 3 mjeseca i 12 godina izračunava se na osnovu tjelesne težine.

Dojenčadi i djeci uzrasta 3 mjeseca ili starijoj sa *herpes simplex* infekcijama treba davati ASIRAX intravenski u dozama od 20 mg po kg tjelesne težine svakih 8 sati tokom 21 dan za herpetični encefalitis, ili tokom 14 dana za bolesti ograničene na kožu i sluznice ako funkcija bubrega nije oštećena. Dojenčadi i djeci sa varicella zoster infekcijama treba davati ASIRAX intravenski u dozama od 20 mg po kg tjelesne težine svakih 8 sati ako funkcija bubrega nije oštećena.

Kod imunokompromitovane djece sa infekcijama *Varicella zoster* ili herpetičnim encefalitisom, ASIRAX se treba davati u dozama od 500 mg po kvadratnom metru tjelesne površine svakih 8 sati, ako funkcija bubrega nije oštećena.

Preporučeni režim doziranja za dojenčad koja se liječi od poznatog ili suspektog neonatalnog herpesa je aciklovir 20 mg/kg težine intravenski svakih 8 sati tokom 21 dana za diseminirani oblik i bolesti CNS-a, ili 14 dana za bolesti ograničene na kožu i sluznice.

Dojenčad i djeca s oštećenom funkcijom bubrega zahtijevaju odgovarajuće promijenjenu dozu, u skladu sa stepenom oštećenja (vidjeti Doziranje kod oštećenja bubrega).

Doziranje kod starijih osoba:

Kod starijih pacijenata se mora razmotriti mogućnost oštećenja bubrega te doziranje treba prilagoditi u skladu s tim (vidjeti u nastavku *Doziranje kod oštećenja bubrega*).

Treba održavati odgovarajuću hidrataciju.

Doziranje kod oštećenja bubrega:

Savjetuje se oprez pri primjeni lijeka ASIRAX pacijentima s oštećenom funkcijom bubrega. Treba održavati odgovarajuću hidrataciju.

Prilagođavanje doze za pacijente s oštećenjem bubrega zasniva se na klirensu kreatinina, u jedinicama ml/min za odrasle i adolescente i u jedinicama ml/min/1,73m² za dojenčad i djecu mlađu od 13 godina. Predlaže se sljedeće prilagođavanje doze:

Preporučeno prilagođavanje doziranja kod odraslih i adolescenata:

<u>Klirens kreatinina</u>	<u>Doza</u>
25 do 50 ml/min	5 ili 10 mg/kg tjelesne težine treba dati svakih 12 sati.
10 do 25 ml/min	5 ili 10 mg/kg tjelesne težine treba dati svaka 24 sata.
0 (anurični) do 10 ml/min	Kod pacijenata koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) gore preporučenu dozu (5 ili 10 mg/kg tjelesne težine) treba podijeliti na pola i dati svaka 24 sata.
<i>Pacijenti na hemodijalizi</i>	5 ili 10 mg/kg tjelesne težine treba podijeliti na pola i dati svaka 24 sata i nakon dijalize.

Preporučeno prilagođavanje doze kod dojenčadi i djece:

<u>Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m²)</u>	<u>Doza</u>
Normalna funkcija bubrega	20 mg/ kg tjelesne težine treba dati tri puta na dan.
25 do 50	20 mg/kg tjelesne težine treba dati dva puta na dan.
10 do 25	10 mg/kg tjelesne težine treba dati dva puta na dan.
0 (anurični) do 10	Kod pacijenata koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) 5 mg/kg tjelesne težine treba dati dva puta na dan. Kod pacijenata koji su na hemodijalizi: 5 mg/kg

Pacijenti na hemodijalizi	tjelesne težine treba dati dva puta na dan nakon dijalize.
---------------------------	--

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aciklovir ili valaciklovir, ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Kod pacijenata kojima se daje i.v. ili visoke oralne doze aciklovira treba održavati odgovarajuću hidrataciju.

Intravenske doze treba davati u infuziji tokom jednog sata kako bi se izbjeglo taloženje aciklovira u bubrežima; brzu infuziju ili injekciju u bolusu treba izbjegavati.

Rizik za oštećenje funkcije bubrega povećan je primjenom s drugim nefrotoksičnim lijekovima. Potreban je oprez ako se i.v. aciklovir daje s drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Primjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega i kod starijih osoba:

Budući da se aciklovir izlučuje bubrežnim klirensom, doza se kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega mora prilagoditi (vidjeti poglavlje 4.2 Doziranje i način primjene). Stariji pacijenti vjerovatno će imati smanjenu funkciju bubrega i zato se kod te grupe pacijenata mora razmotriti prilagođavanje doze. Stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije imaju povećan rizik za pojavu neuroloških neželjenih dejstava te ih zato treba pažljivo pratiti radi pojave tih efekata. U prijavljenim slučajevima, ove reakcije su općenito bile reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti poglavlje 4.8 Neželjena dejstva). Produženo ili ponovljeno liječenje aciklovirom kod teško imunokompromitovanih pojedinaca može dovesti do izdvajanja sojeva virusa sa smanjenom osjetljivošću, koji možda neće reagovati na nastavljeno liječenje aciklovirom (vidjeti poglavlje 5.1).

Kod pacijenata koji primaju ASIRAX i.v. u visokim dozama (npr. za herpetični encefalitis), potreban je poseban oprez zbog funkcije bubrega, posebno ako su pacijenti dehidrirani ili imaju bilo kakvo oštećenje bubrežne funkcije.

Rekonstituirani ASIRAX i.v. ima pH oko 11 i ne smije se primijeniti oralno.

Ovaj lijek sadrži 1,13 mmol (26 mg) natrija po jednoj bočici. O tome treba voditi računa kod pacijenata sa ograničenim unosom natrija.

Asirax ne sadrži antimikrobne konzervanse. Otapanje i razrjeđivanje se zbog toga mora provoditi u potpuno aseptičnim uslovima, neposredno prije primjene, a neiskorištene ostatke rastvora treba baciti. Rekonstituirane ili razrijeđene rastvore ne bi trebalo držati u frižideru.

Ostala upozorenja i mjere opreza

Etikete moraju sadržavati sljedeće navode:

Samo za intravensku infuziju.

Čuvati van dohvata i pogleda djece.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Pripremiti neposredno prije upotrebe.

Bacite neiskorišteni rastvor.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir se izlučuje prvenstveno nepromijenjen u urinu putem aktivne bubrežne tubularne sekrecije. Svi lijekovi koji se primjenjuju istovremeno, a natječu se s ovim mehanizmom, mogu povećati koncentracije aciklovira u plazmi. Probenecid i cimetidin povećavaju AUC aciklovira tim mehanizmom te smanjuju bubrežni klirens aciklovira. Prilagođavanje doziranja ipak nije potrebno zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira.

Kod pacijenata koji primaju aciklovir intravenski potreban je oprez tokom istovremene primjene lijekova koji se natječu s aciklovirom za izlučivanje, zbog mogućnosti povećanih nivoa jednoga ili oba lijeka ili njihovih metabolita u plazmi. Povećanje plazmatske AUC aciklovira i inaktivnog metabolita mikofenolat mofetila, imunosupresivnog lijeka koji se primjenjuje kod pacijenata nakon transplantacije, primijećeno je kad se lijekovi daju istovremeno.

Ako se **litijum** daje istovremeno s visokim intravenskim dozama aciklovira, serumsku koncentraciju litija treba strogo pratiti zbog rizika od toksičnosti litija.

Oprez je također potreban (uz praćenje promjena u radu bubrega) ako se intravenski aciklovir primjenjuje sa lijekovima koji djeluju na ostale aspekte fiziologije bubrega (npr. ciklosporin, takrolimus).

Eksperimentalna studija na petorici muškaraca pokazuje da istovremeno liječenje aciklovirom povećava AUC ukupno primijenjenog **teofilina** za oko 50 %. Preporučuje se mjerenje plazmatskih koncentracija tokom istovremene terapije aciklovirom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost:

Nema dostupnih informacija o uticaju aciklovira na plodnost kod žena.

U ispitivanju 20 muških pacijenata s normalnim brojem spermija, oralno primijenjen aciklovir u dozama do 1 g na dan, u trajanju do šest mjeseci, nije pokazao klinički značajan uticaj na broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

Vidjeti Klinička ispitivanja u poglavlju 5.2.

Trudnoća:

Postmarketinški registar trudnoća sadrži dokumentovane ishode trudnoća kod žena izloženih bilo kojoj formulaciji aciklovira. Nalazi registra ne pokazuju povećanje broja porođajnih defekata među osobama izloženim acikloviru u poređenju s opštom populacijom, i bilo koji porođajni defekt ne pokazuje jedinstvenost ili dosljedni obrazac koji bi upućivao na zajednički uzrok. Sistemska primjena aciklovira u internacionalno prihvaćenim standardnim testovima nije izazvala embriotoksične ili teratogene efekte na zečevima, štakorima i miševima. Kod nestandardnih testova na štakorima, fetalne abnormalnosti primijećene su samo nakon tako visokih subkutanih doza koje uzrokuju toksičnost kod majki. Klinički značaj tih nalaza je nejasan.

Zbog toga je potreban oprez kod procjene potencijalne koristi liječenja i bilo kojeg mogućeg rizika.

Rezultati ispitivanja toksičnosti na reprodukciju su navedeni u poglavlju 5.3.

Dojenje:

Nakon oralne primjene 200 mg aciklovira pet puta dnevno, aciklovir je pronađen u majčinom mlijeku u koncentracijama koje su bile od 0,6 do 4,1 puta veće od odgovarajućih nivoa u plazmi. Ovi nivoi bi mogli izložiti dojenčad dozi aciklovira do 0,3 mg/kg tjelesne mase/dan. Zbog toga se preporučuje oprez ako se aciklovir primjenjuje kod dojilje.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Aciklovir i.v. za infuziju se općenito primjenjuje u bolničkoj populaciji pacijenata i informacije o sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama obično nisu od važnosti. Ne postoje ispitivanja koja bi istražila efekat aciklovira na vožnju ili sposobnost rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kategorije učestalosti povezane sa neželjenim dejstvima u nastavku su procjene. Za većinu neželjenih dejstava nisu bili dostupni odgovarajući podaci za procjenu učestalosti. Osim toga, neželjena dejstva mogu varirati po svojoj učestalosti u zavisnosti od indikacije.

Za klasifikaciju ispod navedenih neželjenih dejstava u smislu učestalosti, korištena je sljedeća konvencija: - vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko $< 1/10\ 000$.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Manje često: sniženje hematoloških pokazatelja (anemija, trombocitopenija, leukopenija).

Poremećaji imunološkog sistema:

Vrlo rijetko: anafilaksija.

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema:

Vrlo rijetko: glavobolja, vrtoglavica, agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, dizartrija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, pospanost, encefalopatija, koma.

Gore navedena neželjena dejstva su općenito reverzibilna i obično su prijavljena kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili drugim predisponirajućim faktorima (vidjeti 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe).

Vaskularni poremećaji:

Često: flebitis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Vrlo rijetko: dispneja.

Poremećaji probavnog sistema:

Često: mučnina, povraćanje.

Vrlo rijetko: proliv, abdominalna bol.

Hepatobilijarni poremećaji:

Često: reverzibilno povećanje nivoa jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: reverzibilno povećanje bilirubina, žutica, hepatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: pruritus, urtikarija, osip (uključujući fotosenzitivnost).

Vrlo rijetko: angioedem.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:

Često: povećanje uree u krvi i kreatinina.

Vjeruje se da je brzi porast nivoa uree u krvi i kreatinina povezan s maksimalnim nivoima u plazmi i stanjem hidratacije pacijenta. Kako bi se izbjegao taj efekat, lijek se ne smije davati kao intravenska bolus injekcija, nego sporom infuzijom u trajanju od jednog sata.

Vrlo rijetko: oštećenje bubrežne funkcije, akutno zatajivanje bubrega i bol u bubregu.

Potrebno je održavati odgovarajuću hidrataciju. Oštećenje bubrežne funkcije obično brzo reaguje na rehidrataciju bolesnika i/ili smanjenje doza ili prekid primjene lijeka. Međutim, u izuzetnim slučajevima može se pojaviti progresija do akutnog zatajivanja bubrega.

Bol u bubregu može biti povezana s bubrežnim zatajivanjem i kristalurijom.

Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene:

Vrlo rijetko: umor, groznica, lokalne upalne reakcije.

Teške lokalne upalne reakcije koje ponekad dovode do pucanja kože, primijećene su kad je aciklovir i.v. nehotice infundiran u izvanćelijska tkiva.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili putem
- odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predoziranje intravenskim aciklovirom dovodi do povišenog kreatinina u serumu, povećanja nivoa azota uree u krvi i posljedičnog zatajivanja bubrega. Povezano s predoziranjem opisani su neurološki efekti koji uključuju konfuziju, halucinacije, agitaciju, napade i komu.

Pacijente treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti. Hemodijaliza znatno povećava uklanjanje aciklovira iz krvi te se stoga može smatrati opcijom liječenja u slučaju predoziranja ovim lijekom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, lijekovi sa direktnim djelovanjem na viruse, Nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze

ATC kod: J05AB01.

Aciklovir je analog sintetičkog purinskog nukleozida sa *in vitro* i *in vivo* inhibitornom aktivnošću na humane herpes viruse, uključujući Herpes simplex virus tipove 1 i 2 i Varicella zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV) i Cytomegalovirus (CMV). U ćelijskoj kulturi aciklovir ima najveću antiviralnu aktivnost na HSV-1, a slijede (navedeni po redu prema opadajućoj potentnosti) HSV-2, VZV, EBV i CMV.

Inhibitorna aktivnost aciklovira za HSV-1, HSV-2, VZV i EBV je visoko selektivna. Enzim timidin kinaza (TK) normalnih, neinficiranih ćelija ne koristi efikasno aciklovir kao supstrat, pa je zato toksičnost za ćelije domaćina sasvim niska. Međutim, TK dekodirana pomoću HSV, VZV i EBV pretvara aciklovir u aciklovir monofosfat, nukleozidni analog koji se dalje pretvara u difosfat i najzad u trifosfat pomoću ćelijskih enzima. Aciklovir trifosfat interferira s DNK polimerazom virusa i inhibira replikaciju DNK virusa što rezultira kidanjem lanca nakon njegovog ugrađivanja u DNK virusa.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Aciklovir se samo djelimično apsorpira iz crijeva. Prosječna oralna bioraspodjelivost varira između 10 i 20%. U uslovima natašte, srednje maksimalne koncentracije (C_{max}) od 0,4 mikrograma/ml postižu se otprilike 1,6 sati nakon doze od 200 mg primijenjene kao oralna suspenzija ili kapsula. Srednje maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{ss_{max}}$) se povećavaju na 0,7 mikrograma/ml (3,1 mikromola) u stanju dinamičke ravnoteže nakon doza od 200 mg primijenjenih svaka četiri sata. Manje nego proporcionalno povećanje je uočeno za koncentracije $C_{ss_{max}}$ nakon doza od 400 mg i 800 mg primijenjenih svaka četiri sata, sa vrijednostima koje dostižu 1,2 odnosno 1,8 mikrograma/ml (5,3 odnosno 8 mikromola).

Distribucija

Srednji volumen distribucije od 26 l ukazuje na to da je aciklovir raspoređen u ukupnoj tjelesnoj vodi. Prividne vrijednosti nakon oralne primjene (V_d/F) kretale su se od 2,3 do 17,8 l/kg. Kako je vezivanje za proteine plazme relativno nisko (9 do 33%), ne očekuju se interakcije lijekova koje uključuju pomicanje mjesta vezivanja. Koncentracije cerebrospinalne tekućine su približno 50% odgovarajućih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Metabolizam

Aciklovir se pretežno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Jedini značajan metabolit u urinu je 9-[(karboksimetoksi) metil] gvanin i čini 10-15% doze izlučene urinom.

Eliminacija

Srednja sistemska izloženost ($AUC_{0-\infty}$) acikloviru kod odraslih se kreće između 1,9 i 2,2 mikrograma \cdot h/ml nakon doze od 200 mg. Pri ovoj dozi pokazalo se da srednje terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi nakon oralne primjene varira između 2,8 i 4,1 sat.

Kod odraslih je terminalno plazmatsko poluvrijeme aciklovira nakon primjene aciklovira i.v. približno 2,9 sati. Bubrežni klirens aciklovira ($CL_R = 14,3$ l/h) je značajno veći od klirensa kreatinina, što ukazuje da tubularna sekrecija, dodatno uz glomerularnu filtraciju, doprinosi eliminaciji lijeka preko bubrega. Poluvrijeme i ukupni klirens aciklovira zavise od funkcije bubrega. Zbog toga se preporučuje prilagođavanje doze za pacijente s oštećenjem bubrega.

Kod odraslih je maksimalna plazmatska koncentracija u stanju ravnoteže ($C_{ss_{max}}$) nakon jednosatne infuzije od 2,5 mg/kg iznosila 22,7 mikromola (5,1 mikrograma/ml), kod 5 mg/kg je iznosila 43,6 mikromola (9,8 mikrograma/ml), a kod 10 mg/kg 92 mikromola (20,7 mikrograma/ml). Odgovarajući najniži nivoi ($C_{ss_{min}}$) 7 sati kasnije bili su 2,2 mikromola (0,5 mikrograma/ml), 3,1 mikromola (0,7 mikrograma/ml) i 10,2 mikromola (2,3 mikrograma/ml). Kod djece starije od jedne godine, slična maksimalna plazmatska koncentracija u stanju ravnoteže ($C_{ss_{max}}$) i odgovarajući najniži nivoi ($C_{ss_{min}}$) su bili zabilježeni kada je doza od 250 mg/m² bila zamijenjena sa 5 mg/kg i doza od 500 mg/m² sa 10 mg/kg.

Kod novorođenčadi (u dobi od 0 do 3 mjeseca) liječene dozama od 10 mg/kg primijenjenih putem infuzije tokom perioda od jednog sata svakih 8 sati, utvrđen je $C_{ss_{max}}$ od 61,2 mikromola (13,8 mikrograma/ml) te $C_{ss_{min}}$ od 10,1 mikromola (2,3 mikrograma/ml).

Posebna grupa novorođenčadi liječena s 15 mg/kg svakih 8 sati pokazala je proporcionalna povećanja prosječne doze, sa C_{max} od 83,5 mikromola (18,8 mikrograma/ml) te C_{min} od 14,1 mikromola (3,2 mikrograma/ml).

Terminalno plazmatsko poluvrijeme kod tih pacijenata iznosilo je 3,8 sati.

Posebne grupe pacijenata

Stariji

Kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ukupni tjelesni klirens pada s povećanjem starosne dobi i povezan je sa smanjenjem klirensa kreatinina. Međutim, potrebno je uzeti u obzir mogućnost oštećenja bubrega kod starijih osoba i u skladu s tim prilagoditi dozu.

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega, srednje terminalno poluvrijeme bilo je 19,5 sati. Srednje poluvrijeme aciklovira tokom hemodijalize iznosilo je 5,7 sati. Nivoi aciklovira u plazmi snizili su se otprilike 60% tokom dijalize.

Tjelesna težina

U kliničkom ispitivanju u kojem je bolesno pretilim ženskim pacijentima (n=7) intravenozno davan aciklovir u dozama baziranim na njihovoj stvarnoj tjelesnoj težini, plazmatske koncentracije su bile približno dvostruko veće u odnosu na koncentracije izmjerene kod bolesnica s normalnom tjelesnom težinom (n=5), što je u skladu s razlikom u tjelesnoj težini između dvije grupe.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost:

Rezultati vrlo obimnih testova mutagenosti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da aciklovir vjerovatno ne predstavlja genetski rizik za čovjeka.

Kancerogenost:

Aciklovir nije bio kancerogen u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i miševima.

Teratogenost:

Sistemska primjena aciklovira u internacionalno prihvaćenim standardnim testovima nije izazvala embriotoksične ili teratogene efekte kod kunića, štakora ili miševa.

U nestandardnom testu na štakorima primijećene su fetalne abnormalnosti, ali samo nakon tako visokih subkutanih doza koje uzrokuju toksičnost kod majki. Klinički značaj tih nalaza je nejasan.

Plodnost

Opsežna reverzibilna neželjena dejstva na spermatogenezu povezana s ukupnom toksičnošću kod štakora i pasa prijavljena su samo kod doza aciklovira koje znato premašuju one koje se upotrebljavaju terapijski. Studije na miševima provedene kroz dvije generacije nisu otkrile bilo kakav efekat (oralno primijenjenog) aciklovira na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum hidroksid (za prilagođavanje pH).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu prijavljene. Rekonstituisani koncentrat i razblaženi rastvor za infuziju ne smiju se miješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u poglavlju 6.6.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakovanju.

ASIRAX ne sadrži antimikrobne konzervanse. Iz tog razloga, postupak rekonstitucije i razrijeđivanja se mora ili provoditi u potpuno aseptičnim uslovima ili neposredno pred primjenu, a neiskorištene rastvore treba baciti. Rekonstituirane ili razrijeđene rastvore ne treba čuvati u frižideru. Rastvori pripremljeni ili razrijeđeni u skladu sa preporukama, mogu zadržati fizičku i hemijsku stabilnost do 12 sati na temperaturi od 15-25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bijeli do gotovo-bijeli liofilizat za rastvor za infuziju.

Jedna bezbojna bočica od 15 ml od stakla tipa I zatvorena 20 mm bromobutilnim liofilizacijskim čepom sa bezbojnim aluminijskim okvirom i plavim flip off zatvaračem, u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka, ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

Rekonstitucija:

ASIRAX treba pripremiti za upotrebu dodavanjem 10 ml vode za injekcije ili 0,9%-tnog rastvora natrijum hlorida za intravensku infuziju. Na kraju postupka dobije se rastvor koji sadrži 25 mg aciklovira po ml. Broj bočica koje će se koristiti treba odrediti na osnovu izračunate doze. Da biste rekonstituirali sadržaj bočice, dodajte preporučeni volumen infuzione tečnosti i lagano protresite dok se sadržaj bočice u potpunosti ne otopi.

Primjena:

Potrebnu dozu lijeka ASIRAX treba primijeniti sporom intravenskom infuzijom u periodu od jednog sata.

Nakon što se ASIRAX pripremi kako je navedeno, može se davati pomoću infuzione pumpe sa kontrolisanom brzinom. Alternativno, rekonstituisani rastvor može se dalje razblažiti da se dobije koncentracija aciklovira ne veća od 5 mg/ml (0,5%) za primjenu putem infuzije.

Dodajte potrebnu količinu rekonstituiranog rastvora u odabrani rastvor za infuziju, kao što je preporučeno u nastavku, i dobro promućkajte kako biste osigurali odgovarajuće miješanje.

Za djecu i novorođenčad, kod kojih je preporučljivo svesti volumen infuzione tekućine na minimum, preporučuje se razrjeđivanje na bazi 4 ml rekonstituisanog rastvora (100 mg aciklovira) dodanog u 20 ml tečnosti za infuziju.

Za odrasle se preporučuje upotreba infuzijskih vrećica koje sadrže 100 ml infuzione tečnosti, čak i kada bi to dalo koncentraciju aciklovira znatno ispod 0,5%. Stoga se jedna vrećica za infuziju od 100 ml može koristiti za bilo koju dozu između 250 mg i 500 mg aciklovira (10 i 20 ml rekonstituiranog rastvora), ali dodatna vrećica mora se koristiti za doze između 500 mg i 1000 mg. Kada se razblaži u skladu sa preporukama, poznato je da je aciklovir kompatibilan sa sljedećim infuzijskim tečnostima i stabilan do 12 sati na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C):

natrijum hlorid (0,45% i 0,9%) intravenska infuzija BP; natrijum hlorid (0,18%) i glukoza (4%) intravenska infuzija BP; natrijum hlorid (0,45%) i glukoza (2,5%) intravenska infuzija BP; jedinjenja natrijum-laktata za intravensku infuziju BP (Hartmannov rastvor). Kada se ASIRAX razblaži u skladu sa gore navedenim preporukama dati će koncentraciju aciklovira ne veću od 0,5%.

Budući da ne sadrži antimikrobni konzervans, rekonstitucija i razrjeđivanje moraju se provesti pod potpuno aseptičnim uslovima, neposredno prije upotrebe, a neiskorišteni rastvor treba baciti.

Ako se u rastvoru pojave vidljiva zamućenja ili kristalizacija prije ili za vrijeme infuzije, pripremljeni rastvor treba baciti.

6.7 . Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi Karaağaç Mah.

Fatih Bulv. No:38 Kapaklı/TEKİRDAĞ

Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac

Novo Naselje bb, Bistarac,

75 300 Lukavac

Bosna i Hercegovina

Tel: + 387 35 369 880

Fax: + 387 35 369 875

www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-11136/20 od 03.05.2022.