

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Acic 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg aciklovīra (*aciclovirum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: laktoze

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas, izliektas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ādas un gļotādas *herpes simplex*, īpaši *herpes genitalis* infekcijas (primāra infekcija, kā arī *herpes genitalis* ar biežiem recidīviem, izņemot jaundzimušo HSV un smagas HSV infekcijas bērniem ar novājinātu imunitāti).

Profilaktiska zāļu lietošana indicēta pieaugušajiem ar smagas gaitas dzimumorgānu *herpes simplex* infekciju ar ļoti biežiem recidīviem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

▪ *Herpes simplex* infekcijas

200 mg aciklovīra (atbilst 1 tabletei *Acic 200*) 5 reizes dienā ik pēc 4 h.

▪ Dzimumorgānu *herpes simplex* infekciju smagu formu un ļoti biežu recidīvu profilakse

Imunoloģiski veseli pacienti saņem 200 mg aciklovīra (atbilst 1 tabletei *Acic 200*) 4 reizes dienā ik pēc 6 h.

Var lietot arī 400 mg aciklovīra (atbilst 2 tabletēm *Acic 200*) divreiz dienā ik pēc 12 h.

Atsevišķos gadījumos efektīvu profilaksi var nodrošināt, arī lietojot 200 mg aciklovīra trīsreiz dienā (atbilst 1 tabletei *Acic 200* trīsreiz dienā) ik pēc 8 h vai 200 mg aciklovīra divreiz dienā (atbilst 1 tabletei *Acic 200* divreiz dienā) ik pēc 12 h.

Ja, lietojot kopējo dienas devu 800 mg, attīstās recidīvs, tad, tāpat kā *herpes simplex* infekcijas gadījumā, 200 mg aciklovīra (atbilst 1 tabletei *Acic 200*) jālieto 5 reizes dienā ik pēc 4 h 5 dienas. Pēc tam jāatkārto lietošana pēc iepriekšminētās shēmas.

Profilaktiskā nolūkā pacienti ar nomāktu imunitāti saņem 200 mg aciklovīra (atbilst 1 tabletei *Acic 200*) 4 reizes dienā ik pēc 6 h.

Pacienti ar izteikti nomāktu imunitāti, piemēram, pēc orgānu transplantācijas, saņem 400 mg aciklovīra (atbilst 2 tabletēm *Acic 200*) 4 reizes dienā ik pēc 6 h.

Alternatīvā veidā, īpaši pacientiem, kuriem ir pavājināta uzsūkšanās no gremošanas trakta, aciklovīru var ievadīt arī intravenozas infūzijas veidā.

Piebilde

Pacientiem ar nomāktu imunitāti aprakstīta rezistences veidošanās iespējamība. Tas jāapsver, nosakot devu.

Pediatriskā populācija

▪ *Herpes simplex* infekcijas

Bērni pēc 2 gadu vecuma saņem tādu pašu devu kā pieaugušie, bērni līdz 2 gadu vecumam – pusi no pieaugušo devas.

Gados vecāki pacienti

Jāņem vērā, ka gados vecākiem pacientiem ir iespējami nieru darbības traucējumi, tādēļ atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt tālāk, “Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem”).

Gados vecākiem pacientiem, kuri perorāli lieto lielas aciklovīra devas, organismā jānodrošina pietiekama hidratācija.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ordinējot aciklovīru pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību.

Organismā jāuztur pietiekama hidratācija.

Ārstējot *herpes simplex* infekcijas pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min), ieteicams pielāgot devu, to samazinot līdz 200 mg aciklovīra divas reizes dienā ik pēc aptuveni 12 stundām.

Ārstējot *herpes zoster* infekcijas pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min), ieteicams pielāgot devu, to samazinot līdz 800 mg divas reizes dienā ik pēc aptuveni 12 stundām, bet pacientiem, kuriem ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 10–25 ml/min) – līdz 800 mg trīs reizes dienā ik pēc aptuveni astoņām stundām.

Lietošana

Tablete jālieto, uzdzerot ūdeni, vēlams, pēc ēšanas.

Īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kas ievērojami biežāk attīstās gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu *Kontrindikācijas*), terapijas laikā jālieto atbilstošs šķidruma daudzums.

Lai sasniegtu iespējami labāko terapeitisko rezultātu, aciklovīrs jālieto pēc iespējas agrāk, t.i., pēc pirmo simptomu parādīšanās uz ādas, ja iespējams.

Īpaši svarīgi recidivējošu *herpes simplex* infekciju gadījumā aciklovīru lietot, tiklīdz tiek konstatētas slimības recidīva pirmās pazīmes (piemēram, nieze, saspringuma sajūta, pirmie pūslīši).

Lietošanas ilgums

Herpes simplex infekciju ārstēšanas ilgums ir 5 dienas, bet tas var būt arī ilgāks atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa.

Herpes simplex infekciju profilaktiskas ārstēšanas ilgums imunoloģiski veseliem pacientiem atkarīgs no infekcijas smaguma pakāpes un recidīvu biežuma. Tomēr ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 6 – 12 mēnešus.

Lietošanas ilgumu *herpes simplex* infekciju profilaksei pacientiem ar izteiktu imunitātes nomākumu nosaka imunitātes nomākuma pakāpe un infekcijas riska saglabāšanās ilgums.

4.3. Kontrindikācijas

Aciklovīra tabletes ir kontrindicētas pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņiem ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, valaciklovīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuriem aciklovīrs ievadīts i. v. vai kuri saņēmuši lielas zāļu devas perorāli, organismā jānodrošina pietiekama hidratācija.

Nieru darbības traucējumu risku palielina lietošana vienlaikus ar citām nefrotoksiskām zālēm.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem:

aciklovīrs tiek eliminēts renālā klīrensa ceļā, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem var būt pavājināta nieru darbība, tādēļ šajā pacientu grupā jāapsver devas samazināšanas nepieciešamība. Gan gados vecākiem pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir palielināts neiroloģisku blakusparādību rašanās risks, un viņi rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas pazīmes, kas liecina par šādu ietekmi. Gadījumos, par kuriem ziņots, šīs reakcijas parasti bija atgriezeniskas, pārtraucot ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ilgstoši vai atkārtoti lietojot aciklovīru personām ar izteiktu imūnsistēmas nomākumu, var selekcionēties vīrusa celmi ar samazinātu jutīgumu, kuri nereaģē pret turpmāku ārstēšanu ar aciklovīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Acic satur laktozi un nātriju

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs galvenokārt tiek eliminēts neizmainītā veidā ar urīnu ar aktīvas sekrēcijas starpniecību nieru kanāliņos. Jebkuras vienlaikus lietotas zāles, kuras konkurē attiecībā uz šo mehānismu, var paaugstināt aciklovīra koncentrāciju plazmā. **Probenecīds** un **cimetidīns** šādā ceļā palielina aciklovīra zemlīknes laukumu (AUC) un samazina aciklovīra renālo klīrensu. Tāpat, vienlaikus lietojot aciklovīru un **mikofenilāta mofetilu**, imūnsupresantu, ko lieto pacientiem, kuriem veikta orgānu transplantācija, novērots aciklovīra un mikofenolāta mofetila neaktīvā metabolīta AUC pieaugums. Tomēr, ņemot vērā aciklovīra lielo terapeitiskās darbības platumu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojo aciklovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu, pieaug nefrotoksicitātes risks.

Ar pieciem vīriešiem veikta eksperimentāla pētījuma rezultāti parāda, ka aciklovīra vienlaicīga lietošana par aptuveni 50 % palielina kopējās ievadītās **teofilīna** devas AUC. Lietojot vienlaikus ar aciklovīru, ieteicams noteikt teofilīna koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Skatīt 5.3. apakšpunktā.

Grūtniecība

Aciklovīra lietošanu grūtniecības laikā drīkst apsvērt tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver nezināmo iespējamo risku.

Pēc aciklovīra reģistrācijas izveidotā reģistrā ir dokumentēta informācija par grūtniecības iznākumu sievietēm, kuras bijušas pakļautas jebkuras aciklovīra zāļu formas iedarbībai. Reģistra dati nepierāda, ka indivīdiem, kuri bijuši pakļauti aciklovīra iedarbībai, būtu lielāks iedzimtu patoloģiju skaits nekā vispārējā populācijā, un neviena no iedzimtajām patoloģijām nebija unikāla vai ar līdzīgu norisi, kas ļautu domāt, ka tām ir kopējs cēlonis.

Aciklovīra sistēmiska lietošana starptautiski akceptētos standarta testos neizraisīja embriotoksisku vai teratogēnu iedarbību trušiem, žurkām vai pelēm. Veicot nestandarta testus ar žurkām, novēroja augļa anomālijas, taču tikai pēc ļoti lielu subkutānu devu lietošanas, kuras izraisīja toksicitāti mātiņas organismā. Šo datu klīniskā nozīme ir neskaidra.

Barošana ar krūti

Pēc 200 mg aciklovīra perorālas lietošanas piecas reizes dienā aciklovīrs ir konstatēts mātes pienā, un tā koncentrācija variēja robežās no 0,6 līdz 4,1 reizēm no koncentrācijas plazmā. Šāda koncentrācija varētu būt pietiekama, lai ar mātes pienu barotus zīdaiņus pakļautu 0,3 mg/kg lielas aciklovīra dienas devas iedarbībai. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, ja aciklovīrs jālieto sievietei, kura baro bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un aciklovīra nevēlamo blakusparādību spektrs.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu aciklovīra ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Turklāt, ņemot vērā aktīvās vielas farmakoloģiju, nevar izslēgt nelabvēlīgu ietekmi uz šāda veida darbībām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tālāk minētās nelabvēlīgo blakusparādību biežuma kategorijas ir aptuveni prognozējamās. Par vairums blakusparādību dati, kuri būtu piemēroti biežuma prognozēšanai, nav pieejami. Turklāt nevēlamo blakusparādību biežums var atšķirties atkarībā no indikācijas.

Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmām un biežumam. Blakusparādību biežums ir klasificēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilakse.

Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis.

Ļoti reti: nemiers, apmulsums, trīce, ataksija, dizartrijs, halucinācijas, psihotiskie simptomi, krampji, miegainība, encefalopātija, koma.

Iepriekš minētās blakusparādības lielākoties ir atgriezeniskas, un parasti ziņots, ka tās radušās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: dispnoja.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: bilirubīna un ar aknām saistīto enzīmu līmeņa atgriezeniska paaugstināšanās.

Ļoti reti: hepatīts, dzelte.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nieze, izsitumi (ieskaitot fotosensibilizāciju)

Retāk: nātrene, paātrināta, difūza matu izkrišana.

Paātrināta, difūza matu izkrišana ir tikusi saistīta ar dažādiem slimības procesiem un zālēm, un tās saistība ar aciklovīra terapiju ir neskaidra.

Reti: angioedēma.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti: paaugstināts urīnvielas un kreatinīna līmenis asinīs.

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja, nieru sāpes.

Nieru sāpes var būt saistītas ar nieru mazspēju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā

Bieži: nespēks, drudzis.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Aciklovīrs kuņģa—zarnu traktā absorbējas tikai daļēji. Pacienti ir pārdozējuši aciklovīru devās līdz pat 20 g vienā lietošanas reizē, un toksiska iedarbība parasti nav novērota. Septiņu dienu

laikā atkārtoti nejauši pārdozējot perorāli lietotu aciklovīru, novērota ietekme uz kuņģa-zarnu traktu (piemēram, slikta dūša un vemšana) un neiroloģiska ietekme (galvassāpes un apmulsums).

Pārdozējot i.v. lietotu aciklovīru, radies paaugstināts kreatinīna līmenis serumā un atlieku slāpekļa līmenis asinīs un sekojoša nieru mazspēja. Saistībā ar pārdozēšanu ir aprakstīta neiroloģiska ietekme, ieskaitot apmulsumu, halucinācijas, uzbudinājumu, lēkmes un komu.

Ārstēšana

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas toksicitātes pazīmes. Hemodialīze būtiski pastiprina aciklovīra izvadīšanu no asinīm, un tādējādi to var uzskatīt par ārstēšanas variantu simptomātiskas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Guanozīna analogs, virustatisks līdzeklis, vīrusu DNS polimerāzes inhibitors

ATĶ kods: JO5AB01

Aciklovīrs ir farmakoloģiski neaktīva viela, kas, nokļūstot ar *herpes simplex* vīrusu (HSV) vai *varicella zoster* vīrusu (VZV) inficētā šūnā, vispirms kļūst par virustatisku līdzekli. Šo aciklovīra aktivēšanu katalizē HSV vai VZV timidīnkināze – enzīms, kas vīrusiem ļoti nepieciešams vairošanās procesam.

Vienkāršojot, vīruss pats sintezē virustatisku līdzekli. Šim procesam ir vairāki posmi.

1. Aciklovīrs biežāk nokļūst ar herpes vīrusu inficētās šūnās.
2. Šajās šūnās esošā vīrusu timidīnkināze fosforilē aciklovīru par aciklovīra monofosfātu.
3. Šūnas enzīmi pārvērš aciklovīra monofosfātu par virustatisku līdzekli, t.i., par aciklovīra trifosfātu.
4. Aciklovīra trifosfātam piemīt 10 – 30 reizes izteiktāka afinitāte pret vīrusa DNS polimerāzi nekā pret šūnas DNS polimerāzi, tādējādi tas selektīvi inhibē vīrusa enzīma darbību.
5. Turklāt vīrusa DNS polimerāze inkorporē aciklovīru vīrusa DNS, izraisot ķēdes pārrāvumu DNS sintēzes procesā.

Šie atsevišķie posmi kopā ļoti efektīvi mazina vīrusu augšanu.

Iekaisuma mazināšanas testā apstiprināts, ka ar HSV inficētu verošūnu (Āfrikas zaļo pērtiķu nieru parenhīmas šūnu kultūras) augšanas nomākšanai nepieciešami 0,1 μmol aciklovīra/l, bet neinficētu šūnu augšanas nomākšanai nepieciešami 300 μmol aciklovīra/l.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās, līmenis plazmā

Aciklovīrs tikai daļēji uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Maksimālā koncentrācija plazmā, kas noteikta līdzsvara apstākļos pēc atkārtotas 200 mg, 400 mg un 800 mg aciklovīra devu perorālas lietošanas ik pēc 4 h 5 reizes dienā, vidēji ir attiecīgi $3,02 \pm 0,5$ μmol/l (200 mg), $5,21 \pm 1,32$ μmol/l (400 mg) un $8,16 \pm 1,98$ μmol/l (800 mg). Šie līmeņi tika sasniegti aptuveni pēc 1,5 ± 0,6 h. Atbilstošais pamatlīmenis plazmā aptuveni 4 h pēc perorālas aciklovīra lietošanas ir attiecīgi $1,61 \pm 0,3$ μmol/l (200 mg), $2,59 \pm 0,53$ μmol/l (400 mg) un $4,0 \pm 0,72$ μmol/l (800 mg). 24 h pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas aciklovīrs organismā nav konstatējams.

Vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā $5,7 - 15,1 \mu\text{mol/l}$ noteica 3 – 11 gadus veciem bērniem ar nomāktu imunitāti, kas perorāli saņēma 400 mg aciklovīra 5 reizes dienā, kas atbilst $300 - 650 \text{ mg aciklovīra/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma. Maksimālo koncentrāciju plazmā attiecīgi $17,3$ un $8,6 \mu\text{mol/l}$ noteica 1 – 6 nedēļas veciem zīdaiņiem, lietojot perorāli 600 mg aciklovīra/ m^2 ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 6 h.

Aciklovīra kinētikas bieksponenciālais raksturs ļauj secināt, ka aciklovīrs audus un orgānus sasniedz augstā koncentrācijā un pēc tam lēnām izdalās.

Pieaugušajiem sadales tilpums līdzsvara koncentrācijā ir $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam tas ir $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$.

Konstatēts, ka ar olbaltumiem saistās 9 – 33% zāļu.

Izkliede

Pētījumi ar dzīvniekiem apliecina, ka, salīdzinot ar koncentrāciju serumā, augstāka aciklovīra koncentrācija tiek sasniegta dzīvnieku zarnās, nierēs, aknās un plaušās, zemāka koncentrācija tiek sasniegta dzīvnieku muskuļos, sirdī, smadzenēs, olnīcās un sēkliniekos.

Pēcņāves pētījumos ar cilvēkiem konstatēja, ka aciklovīrs uzkrājas siekalās, maksts sekrētā un herpētisko pūslīšu vezikulārā šķīdumā, kā arī dažos orgānos. Likvorā tiek sasniegta koncentrācija, kas atbilst 50% no koncentrācijas serumā.

Biotransformācija un eliminācija

Pacientiem ar veselām nierēm 62 – 91% aciklovīra izdalās neizmainītā veidā un 10 – 15% 9-karboksimetoksimetilguanīna veidā caur nierēm.

Pēc aciklovīra intravenozas ievadīšanas, plazmas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) pieaugušiem bija $2,87 \pm 0,76$ h, bet jaundzimušiem un zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam – $4,1 \pm 1,2$ h. Aciklovīrs iziet glomerulāro filtrāciju un tubulāro sekrēciju. Ja aciklovīru ievada 1 h pēc 1 g probenecīda lietošanas, plazmas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) pagarinās par 18% un laukums zem plazmas koncentrācijas līknes palielinās par 40%. Ja bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 20%, aptuveni 80% no kopējās aciklovīra devas izdalās ar izkārnījumiem.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju vidējais plazmas pusperiods ir aptuveni 19,5 h. Vidējais plazmas pusperiods, veicot hemodialīzi, ir 5,7 h. Hemodialīzes laikā aciklovīra koncentrācija plazmā mazinās aptuveni par 60%. Pavājināta nieru darbība rada zāļu uzkrāšanās risku, ja kreatinīna klīrenss ir $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ un tiek lietoti 800 mg aciklovīra 5 reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu), vai kreatinīna klīrenss ir $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ un tiek lietoti 200 mg aciklovīra 5 reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Biopieejamība

Iekšķīgi lietota aciklovīra biopieejamība ir aptuveni 20% no lietotās devas.

Jaundzimušajiem (no 0 līdz 3 mēnešu vecumam), kurus ārstēja ar 10 mg/kg devu, ievadot to vienu stundu ilgas infūzijas veidā ik pēc 8 stundām, konstatēja, ka $C_{\text{max}}^{\text{ss}}$ ir 61,2 mikromoli ($13,8 \text{ mikrogrami/ml}$), bet $C_{\text{min}}^{\text{ss}}$ – 10,1 mikromoli ($2,3 \text{ mikrogrami/ml}$). Atsevišķai jaundzimušo grupai, kurus ārstēja ar 15 mg/kg ik pēc 8 stundām, konstatēja aptuveni devai proporcionālu palielināšanos - C_{max} bija 83,5 mikromoli ($18,8 \text{ mikrogrami/ml}$), bet C_{min} – 14,1 mikromoli ($3,2 \text{ mikrogrami/ml}$).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūts toksiskums

Lietojot aciklovīru perorāli pelēm un žurkām, LD₅₀ nevar noteikt, jo fizioloģisku iemeslu dēļ nevar pārsniegt 10 g/kg ķermeņa masas devu pelēm un 20 g/kg ķermeņa masas devu žurkām. Dzīvnieki panesa ārstēšanu ar šīm devām.

Hronisks toksiskums

Pelēm 4 nedēļas lietoja līdz 450 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas dienā. Visi dzīvnieki izdzīvoja un nevienam neattīstījās anomālijas.

12 mēnešu pētījumā dzinējsuņi perorāli saņēma līdz 60 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas dienā. Lietojot šo devu, biežāk novēroja gļotainu caureju un vemšanu. Dažiem suņiem novēroja ķepu pārmaiņas un nagu zudumu. Tomēr šīs patoloģiskās pārmaiņas bija atgriezeniskas. Citas nozīmīgas pārmaiņas nenovēroja.

Žurkas un peles saņēma līdz 450 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas/dienā 775 dienas. Nekādas pārmaiņas nenovēroja.

Mutagēniskās un kancerogēniskās īpašības

Aciklovīram nekonstatēja mutagēniskas īpašības šādos testos.

Eimsa testā ar *S. typhimurium*, zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmju olšūnu) un peles limfomas testā (rezistence pret 6–tioguanīnu, etiķskābi un vabaīnu) *in vitro*, *in vivo* ar pelēm veiktā dominantās letalitātes testā (25 un 50 mg/kg ķermeņa masas intraperitoneāli) un ar pacientu, kas saņem 5 mg/kg ķermeņa masas 3 reizes dienā intravenozi 5 dienas vai 200 g aciklovīra 5 reizes dienā perorāli piecas dienas, limfocītiem veiktā testā.

Mutagēnisku iedarbību novēroja šādos testos pie augstas un daļēji citotoksiskas aciklovīra koncentrācijas:

peļu limfomas šūnu testā timidīnkināzes (TK^{+/-}) lokusā.

Nemot vērā TK lokusa nozīmi aciklovīra aktivēšanas procesā, iespējama klonu veidošanas hromosomu bojājumu, kā arī selekcijas rezultātā.

In vitro hromosomu bojājumus konstatēja cilvēka limfocītu kultūrās, lietojot 550 μmol/l un lielākas devas. *In vivo* pētījumos hromosomu bojājumus konstatēja tikai žurku mātītšu kaulu smadzeņu šūnās, ievadot 100 mg/kg ķermeņa masas intravenozi; bet šādu iedarbību nenovēroja žurku tēviņiem.

Intraperitoneāli ievadot 100 mg/kg ķermeņa masas, Ķīnas kāmjiem neattīstījās hromosomu pārmaiņas, bet, lietojot 500 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā, šādas pārmaiņas attīstījās un šī koncentrācija izraisīja arī vispārēju toksiskumu. Ievadot 50 mg/kg ķermeņa masas intravenozi, neattīstījās hromosomu bojājumi ne žurkām, ne Ķīnas kāmjiem, kas atbilst “līmenim bez terapeitiskas iedarbības” (aptuveni 200 μmol/l).

Pētījumos par aciklovīra koncentrāciju gonādās pēc intravenozas ievadīšanas žurku mātītēm un tēviņiem konstatēja, ka žurku mātītēm koncentrācija audos ir 1/3 no “līmeņa bez terapeitiskas iedarbības” un žurku tēviņiem – mazāka par 1/10 no “līmeņa bez terapeitiskas iedarbības”.

Pieņemot mērķlīmeni par aciklovīra iespējamās mutagēniskās iedarbības pamatu, šāds līmenis netiek sasniegts, pat lietojot lielāko perorālo devu – 800 mg aciklovīra 5 reizes dienā. Tādējādi mutagēzes risks nepastāv.

Transformācijas testā ar peļu fibroblastiem 220 µmol/l koncentrācijā aciklovīrs ietekmēja monoslāņa šūnu kultūru (3. tipa centru) augšanu. Ilgstošos pētījumos (2 gadi) ar žurkām un pelēm aciklovīram nekonstatēja kancerogēnas īpašības.

Vairošanās toksiskums

Teratoģenēze/embriotoksiskums

Organoģenēzes laikā no 7. līdz 17. grūsnības dienai vai no 6. līdz 15. grūsnības dienai zemādā ievadot līdz 25 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas divreiz dienā, nekonstatēja ne toksisku ietekmi uz mātīti, ne anomāliju vai patoloģisku pārmaiņu rašanos augļiem vai žurku mazuļiem.

Tāpat intravenozi vai zemādā ievadot līdz 25 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas divreiz dienā trušiem 6. – 18. grūsnības dienā (organoģenēzes fāzē), nekonstatēja ne toksisku ietekmi uz mātīti, ne nelabvēlīgu ietekmi uz embriju vai augļu attīstību.

Kaut gan iepriekš minētos standarttestos nekonstatēja aciklovīra embriotoksiskas vai teratoģeniskas darbības pazīmes, augļa anomālijas (anoftalmiju un astes anomālijas) novēroja 10. grūsnības dienā (organoģenēzes laikā) turpmākā pētījumā, ievadot žurkām 100 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas zemādā 3 reizes.

Lietojot iepriekš minēto devu, attīstījās toksiska ietekme uz mātīti (nefrotoksiskums).

Turklāt mātītēm aciklovīra koncentrācija plazmā bija attiecīgi 43 – 58 reizes, 67 – 90 reizes un 153 – 167 reizes augstāka nekā vidējā aciklovīra koncentrācija plazmā līdzsvara apstākļos cilvēkam pēc atkārtotas attiecīgi 800 mg, 400 mg un 200 mg devu lietošanas (lietojot 5 reizes dienā ik pēc 4 h). Tādējādi šo eksperimentālo atklājumu klīniskā nozīmība ir ļoti apšaubāma.

Auglība

Nelabvēlīga, lielā mērā atgriezeniska, ietekme uz spermatogēnēzi žurkām un dzinējsuņiem attīstījās tikai, lietojot aciklovīru daudz lielākā devā nekā parastā terapeitiskā deva.

Lietojot aciklovīru perorāli (līdz 450 mg aciklovīra/kg ķermeņa masas dienā), eksperimentos ar divām peļu paaudzēm nekonstatēja nekādu ietekmi uz auglību.

Nav pieredzes par aciklovīra perorālu lietošanu sievietēm.

Perorāla aciklovīra lietošana vīriešiem neietekmē spermatozoīdu skaitu, morfoloģiju un kustīgumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kopolividons

Laktoze

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakots PVH/Al blisteros.

Originālā iepakojumā pa 25 vai 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

03-0122

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 19. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2023