**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Aciclovir Medochemie 250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katrs flakons satur 250 mg aciklovīra (*Aciclovirum*) (aciklovīra nātrija sāls veidā).

Viens ml izšķīdināta šķīduma satur 25 mg aciklovīra.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts liofilizēts pulveris.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Aciclovir Medochemie ir indicēts:

* *herpes simplex* infekcijas ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti un smagas pirmreizējās dzimumorgānu *herpes* ārstēšanai pacientiem ar normālu imūnās sistēmas darbību;
* *herpes simplex* infekcijas profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti;
* *varicella* *zoster* infekcijas recidīva ārstēšanai pacientiem ar normālu imūnās sistēmas darbību;
* pirmreizējas *varicella* *zoster* infekcijas un tās recidīva ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti;
* *herpes* encefalīta ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti un pacientiem ar normālu imūnās sistēmas darbību.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Pacientiem ar *herpes simplex* (izņemot *herpes* encefalītu) vai *varicella* *zoster* infekciju jāievada 5 mg/kg ķermeņa masas aciklovīra devas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumi (skatīt sadaļu “*Nieru darbības traucējumi*”).

*Varicella* *zoster* infekcijas pacientiem ar nomāktu imunitāti un pacientiem ar *herpes* encefalītu jāievada 10 mg/kg ķermeņa masas aciklovīra devas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumi (skatīt sadaļu “*Nieru darbības traucējumi*”).

Tukliem pacientiem, kuriem intravenozi ievadāmā aciklovīra deva ir noteikta pamatojoties uz viņu faktisko ķermeņa masu, iespējama augstāka koncentrācija plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc tukliem pacientiem jāapsver devas samazināšana, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem.

*Pediatriskā populācija*

Aciklovīra deva jaundzimušajiem un bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 12 gadiem tiek aprēķināta pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu.

Zīdaiņiem un 3 mēnešus veciem un vecākiem bērniem ar *herpes simplex* infekciju (izņemot *herpes simplex* encefalītu) vai *varicella* *zoster* infekciju jāievada 250 mg aciklovīra uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumi.

Zīdaiņiem ar nomāktu imunitāti un bērniem ar *varicella* *zoster* infekciju vai zīdaiņiem un bērniem ar *herpes* encefalītu jāievada 500 mg aciklovīra uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumi.

Aciklovīra deva jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam tiek aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai.

Ieteicamā terapijas shēma zīdaiņiem, kuriem tiek ārstēta apstiprināta vai iespējama jaundzimušo *herpes* infekcija, ir 20 mg/kg ķermeņa masas aciklovīra intravenozi ik pēc 8 stundām 21 dienu diseminētas un CNS slimības gadījumā vai14 dienas, ja slimība ir skārusi tikai ādu un gļotādas.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši nieru darbības traucējumu smaguma pakāpei (skatīt sadaļu “*Nieru darbības traucējumi*”).

*Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem ir jāapsver nieru darbības traucējumu iespējamība un atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt zemāk sadaļu “*Nieru darbības traucējumi*”).

Jānodrošina pietiekama hidratācija.

*Nieru darbības traucējumi*

Ievadot aciklovīru intravenozi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Jānodrošina pietiekama hidratācija.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāpielāgo, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu (ml/min vienībās pieaugušajiem un pusaudžiem un ml/min/1,73 m2 vienībās zīdaiņiem un bērniem, kuri jaunāki par 13 gadiem).

Ieteicama šāda devas pielāgošana:

|  |
| --- |
| *Intravenozā aciklovīra devas pielāgošana pieaugušajiem un pusaudžiem ar nieru darbības traucējumiem herpes simplex vīrusa infekcijas ārstēšanai* |
| *Kreatinīna klīrenss* | *Deva* |
| No 25 līdz 50 ml/min | Iepriekš norādītā ieteicamā deva (5 vai 10 mg/kg ķermeņa masas) jāievada ik pēc 12 stundām |
| No 10 līdz 25 ml/min | Iepriekš norādītā ieteicamā deva (5 vai 10 mg/kg ķermeņa masas) jāievada ik pēc 24 stundām |
| No 0 (anūrija) līdz 10 ml/min. | Pacientiem, kuriem tiek veikta nepārtraukta ambulatora peritoneālā dialīze (*continuous ambulatory peritoneal dialysis* [CAPD]), iepriekš norādītā ieteicamā deva (5 vai 10 mg/kg ķermeņa masas) jāsamazina uz pusi un jāievada ik pēc 24 stundām |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, iepriekš norādīta ieteicamā deva (5 vai 10 mg/kg ķermeņa masas) jāsamazina uz pusi un jāievada ik pēc 24 stundām un pēc dialīzes seansa |

|  |
| --- |
| *Intravenozā aciklovīra devas pielāgošana jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem ar nieru darbības traucējumiem herpes simplex vīrusa infekcijas ārstēšanai* |
| *Kreatinīna klīrenss* | *Deva* |
| No 25 līdz 50 ml/min/1,73 m2 | Iepriekš norādītā ieteicamā deva (250 vai 500 mg/m2 ķermeņa virsmas laukuma vai 20 mg/kg ķermeņa masas) jāievada ik pēc 12 stundām |
| No 10 līdz 25 ml/min/1,73 m2 | Iepriekš norādītā ieteicamā deva (250 vai 500 mg/m2 ķermeņa virsmas laukuma vai 20 mg/kg ķermeņa masas) jāievada ik pēc 24 stundām |
| No 0 (anūrija) līdz 10 ml/min/1,73 m2 | Pacientiem, kuriem tiek veikta nepārtraukta ambulatora peritoneālā dialīze (CAPD), iepriekš norādītā ieteicamā deva (250 vai 500 mg/m2 ķermeņa virsmas laukuma vai 20 mg/kg ķermeņa masas) jāsamazina uz pusi un jāievada ik pēc 24 stundām |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, iepriekš norādīta ieteicamā deva (250 vai 500 mg/m2 ķermeņa virsmas laukuma vai 20 mg/kg ķermeņa masas) jāsamazina uz pusi un jāievada ik pēc 24 stundām un pēc dialīzes seansa |

Lietošanas veids

Nepieciešamā aciklovīra deva jāievada 1 stundu ilgas lēnas intravenozas infūzijas veidā.

Aciklovīra terapijas kurss parasti ilgst 5 dienas, bet to var pielāgot atkarībā no pacienta stāvokļa un atbildes reakcijas uz terapiju. *Herpes* encefalīta ārstēšana parasti ilgst 10 dienas. Jaundzimušo *herpes* infekcijas ārstēšanas ilgums ādas un gļotādu (ādas-acu-mutes) infekcijas gadījumā parasti ir 14 dienas un 21 diena diseminētas vai centrālās nervu sistēmas slimības gadījumā.

Profilaktiska intravenozā aciklovīra lietošanas ilgumu nosaka atbilstoši riska perioda ilgumam.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (aciklovīru), valaciklovīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

1. Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem

Aciklovīrs tiek izvadīts no organisma nieru klīrensa rezultātā, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, tāpēc šīs grupas pacientiem jāapsver nepieciešamība pielāgot devu. Gan gados vecākiem pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir paaugstināts neiroloģisko blakusparādību attīstības risks, un šie pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz šo blakusparādību pazīmēm. Ziņotajos gadījumos šīs blakusparādības pārsvarā izzuda pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem lielas intravenozā aciklovīra devas infūzijas veidā (piemēram, herpes encefalīta ārstēšanai), jāievēro īpaša piesardzība attiecībā uz nieru darbību, īpaši tad, ja pacients ir dehidratēts vai arī ir jebkādi nieru darbības traucējumi.

Izšķīdināta intravenozā aciklovīra pH ir aptuveni 11 un to nedrīkst lietot iekšķīgi.

1. Ilgstoši vai atkārtoti aciklovīra terapijas kursi pacientiem ar izteikti nomāktu imūno sistēmu var izraisīt vīrusu celmu veidošanos ar samazinātu jutību, kas var nereaģēt uz turpmāko ārstēšanu ar aciklovīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav zināma.

Aciklovīrs galvenokārt izdalās ar urīnu neizmainītā veidā aktīvas nieru tubulārās sekrēcijas rezultātā. Jebkuras vienlaicīgi lietotas zāles, kas konkurējoši piedalās šajā mehānismā, var paaugstināt aciklovīra koncentrāciju plazmā. Šādā veidā probenecīds un cimetidīns palielina aciklovīra AUC un samazina aciklovīra nieru klīrensu. Tomēr devas pielāgošana nav nepieciešama, jo aciklovīram ir plašs terapeitiskās darbības spektrs.

Pacientiem, kuri saņemaciklovīru intravenozi, jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot zāles, kas konkurē ar aciklovīru eliminācijā, jo plazmā var paaugstināties vienu vai abu zāļu, vai to metabolītu līmenis. Ir konstatēta aciklovīra un mikofenolāta mofetila (imūno sistēmu nomācošs līdzeklis transplantāta saņēmējiem) neaktīvā metabolīta plazmas AUC palielināšanās, šīs zāles lietojot vienlaicīgi.

Piesardzība (kontrolējot nieru darbības izmaiņas) jāievēro arī ievadot aciklovīru intravenozi, vienlaicīgi lietojot zāles, kas ietekmē nieru darbību citā veidā (piemēram, ciklosporīns, takrolims).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Intravenoza aciklovīra ievadīšana jāapsver vienīgi tad, ja iespējamie ieguvumi attaisno iespējamos nezināmos riskus.

Pēcreģistrācijas aciklovīra grūtniecību reģistrā ir reģistrēti grūtniecības iznākumi sievietēm, kuras lietojušas jebkura veida aciklovīra zāļu formas. Reģistra dati nenorāda uz iedzimtu defektu skaita palielināšanos, ja grūtniece ir lietojusi aciklovīru, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, un iedzimtie defekti nav unikāli vai līdzīga veida, kas varētu liecināt par kopēju cēloni.

Barošana ar krūti

Lietojot 200 mg aciklovīraiekšķīgi 5 reizes dienā, aciklovīru var noteikt mātes pienā koncentrācijās, kas no 0,6 līdz 4,1 reizei pārsniedz tā koncentrāciju plazmā. Tas nozīmē, ka zīdaiņi, iespējams, varētu saņemt aciklovīru devās līdz 0,3 mg/kg ķermeņa masas dienā. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot aciklovīru mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par iekšķīgi vai intravenozas infūzijas veidā lietotu aciklovīra zāļu formu ietekmi uz sieviešu fertilitāti. Pētījumā, kurā piedalījās 20 vīriešu dzimuma pacienti ar normālu spermatozoīdu skaitu, lietojot aciklovīru iekšķīgi līdz pat 1 g dienā līdz sešu mēnešus ilgi, nenovēroja klīniski nozīmīga ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Intravenozu aciklovīru parasti lieto stacionāra pacientiem, un informācija par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus parasti nav attiecināma uz šiem pacientiem. Pētījumi, lai noskaidrotu aciklovīra ietekmi uz autotransporta vadīšanu un spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, nav veikti.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Sastopamības biežuma kategorijas, kas piešķirtas zemāk minētajām blakusparādībām, ir aprēķinātas. Vairumā gadījumu nav pietiekamu datu, lai izvērtētu sastopamības biežumu. Turklāt blakusparādību sastopamības biežums var mainīties atkarībā no indikācijas.

Blakusparādību sastopamības biežuma klasifikācijai ir izmantoti sekojoši apzīmējumi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

*Retāk:* hematoloģisko rādītāju pazemināšanās (anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija).

Imūnās sistēmas traucējumi

*Ļoti reti:* anafilakse.

Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi

*Ļoti reti:* galvassāpes, reibonis, uzbudinājums, apjukums, trīce, ataksija, dizartrija, halucinācijas, psihotiski simptomi, krampji, miegainība, encefalopātija, koma.

Iepriekšminētās parādības parasti ir atgriezeniskas un parasti par tām ir ziņots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsvadu sistēmas traucējumi

*Bieži:* flebīts.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Ļoti reti:* aizdusa.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži:* slikta dūša, vemšana.

*Ļoti reti:* caureja, sāpes vēderā.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

*Bieži:* atgriezeniska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

*Ļoti reti:* atgriezeniska bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, dzelte, hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

*Bieži:* nieze, nātrene, izsitumi (tajā skaitā fotosensitivitāte).

*Ļoti reti:* angioedēma.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Bieži:* urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Strauja urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs visticamāk ir saistīta ar zāļu maksimālo koncentrāciju plazmā un pacienta hidratācijas pakāpi. Lai izvairītos no šīs ietekmes, ievadot intravenozi, zāles nedrīkst ievadīt intravenozas bolus injekcijas veidā, bet tās jāievada lēnas infūzijas veidā vienas stundas laikā.

*Ļoti reti:* nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja, sāpes nierēs.

Jānodrošina pietiekama hidratācija. Nieru darbības traucējumi parasti strauji reaģē uz pacienta rehidratāciju un/vai devas samazināšanu, vai zāļu lietošanas pārtraukšanu. Izņēmuma gadījumos tomēr tie var progresēt līdz akūtai nieru mazspējai.

Sāpes nierēs var būs saistītas ar nieru mazspēju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Ļoti reti:* nogurums, drudzis, lokāla iekaisuma reakcija.

Smagas lokālas iekaisuma reakcijas, kas dažkārt var radīt ādas bojājumus, ir radušās, ja intravenozu aciklovīra infūziju nejauši ievadīja ekstracelulārajos audos.

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](https://www.zva.gov.lv/../)

**4.9. Pārdozēšana**

Simptomi

Intravenoza aciklovīra pārdozēšana ir izraisījusi seruma kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmeņa asinīs paaugstināšanos ar sekojošu nieru mazspēju. Pēc pārdozēšanas ziņots par neiroloģiskām blakusparādībām, tajā skaitā apjukumu, halucinācijām, uzbudinājumu, krampjiem un komu.

Terapija

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksiskas iedarbības pazīmes. Aciklovīra izvadīšanu no asinīm ievērojami uzlabo hemodialīze, tādēļ tā var būt izvēles pasākums šo zāļu pārdozēšanas gadījumā.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus.

**ATĶ kods**: J05AB01

Darbības mehānisms

Aciklovīrs ir pretvīrusu līdzeklis, kas *in vitro* ir izteikti aktīvs pret I un II tipa *herpes simplex* vīrusu (HSV) un *varicella zoster* vīrusu. Toksicitāte pret zīdītāju saimniekšūnām ir zema.

Nokļūstot *herpes* inficētajās šūnās aciklovīrs tiek fosforilizēts, veidojot aktīvo savienojumu aciklovīra trifosfātu. Pirmais posms šajā procesā ir atkarīgs no HSV kodētās timidīnkināzes klātbūtnes.

Aciklovīra trifosfāts darbojas kā *herpes* specifiskās DNS polimerāzes inhibitors un substrāts, kas novērš turpmāku vīrusa DNS sintēzi, neietekmējot normālos šūnu procesus.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pieaugušiem pacientiem līdzsvara koncentrācijas vidējā maksimālā (Cssmax) koncentrācija plazmā pēc 2,5 mg/kg, 5 mg/kg un 10 mg/kg devas vienu stundu ilgas infūzijas, bija atbilstoši 22,7 mikromoli (5,1 mikromoli/ml), 43,6 mikromoli (9,8 mikromoli/ml) un 92 mikromoli (20,7 mikromoli/ml). Atbilstošā minimālā koncentrācija (Cssmin) 7 stundas vēlāk bija 2,2 mikromoli (0,5 mikromoli/ml), 3,1 mikromoli (0,7 mikromoli/ml) un 10,2 mikromoli (2,3 mikromoli/ml). Bērniem, kuri vecāki par 1 gadu, tika novērotas līdzīgas vidējās Cssmax un Cssmin koncentrācijas, ja 5 mg/kg devu aizstāja ar 250 mg/m2 un 10 mg/kg devu aizstāja ar 500 mg/m2. Jaundzimušajiem (0 – 3 mēnešus veciem), ievadot 10 mg/kg vienu stundu ilgas infūzijas veidā ik pēc 8 stundām, Cssmax bija 61,2 mikromoli (13,8 mikromoli/ml) un Cssmin bija 10,1 mikromoli (2,3 mikromoli/ml). Atsevišķā jaundzimušo grupā, kuri tika ārstēti ar 15 mg/kg ik pēc 8 stundām, novēroja apmēram devai proporcionālu palielināšanos ar Cmax 83,5 mikromoli (18,8 mikromoli/ml) un Cmin 14,1 mikromoli (3,2 mikromoli/ml).

Terminālais plazmas eliminācijas pusperiods šiem pacientiem ir 3,8 stundas. Gados vecākiem cilvēkiem kopējais organisma klīrenss samazinās, palielinoties vecumam un tas ir saistīts ar kreatinīna klīrensa samazināšanos, lai gan terminālā plazmas eliminācijas pusperioda izmaiņas ir nelielas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 19,5 stundas. Vidējais aciklovīra eliminācijas pusperiods hemodialīzes laikā bija 5,7 stundas. Aciklovīra koncentrācija plazmā dialīzes laikā samazinās par aptuveni 60 %.

Klīniskajā pētījumā, kurā patoloģiski tuklām sieviešu dzimuma pacientēm (n=7) intravenozā aciklovīra deva tika noteikta atbilstoši viņu ķermeņa masai, koncentrācija plazmā bija gandrīz divas reizes augstāka nekā pacientēm ar normālu ķermeņa masu (n=5), kas ir atbilstoši ķermeņa masas atšķirībām starp šīm divām grupām.

Izkliede

Koncentrācija muguras smadzeņu šķidrumā ir apmēram 50% no atbilstošās plazmas koncentrācijas. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi zema (no 9 līdz 33%), un zāļu mijiedarbība, kas ietver saistīšanas vietu aizstāšanu, nav sagaidāma.

Eliminācija

Pieaugušajiem noteiktais terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2,9 stundas.

Lielākais zāļu daudzums izdalās neizmainītā veidā caur nierēm. Aciklovīra nieru klīrenss ir ievērojami lielāks nekā kreatinīna klīrenss norādot, ka nieru tubulārā sekrēcija papildus glomerulārai filtrācijai veicina zāļu izdalīšanos caur nierēm. 9-karboksimetoksi-metilēnguanīns ir vienīgais būtiskais aciklovīra metabolīts, un tas veido aptuveni 10 - 15% no devas, kas izdalās ar urīnu.

Ievadot aciklovīru vienu stundu pēc 1 g probenecīda ievadīšanas, terminālais eliminācijas pusperiods un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes palielinās attiecīgi par 18 % un 40 %.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Mutagenitāte

Daudzi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumi liecina, ka ģenētisku traucējumu izraisīšanas risks cilvēkiem saistībā ar aciklovīra lietošanu ir mazticams.

Kancerogenitāte

Ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un pelēm netika novērota aciklovīra kancerogēna iedarbība.

Teratogenitāte

Sistēmiska aciklovīra ievadīšana starptautiski atzītos standarta pētījumos trušiem, žurkām vai pelēm neuzrādīja embriotoksisku vai teratogēnu iedarbību. Nestandarta pētījumos ar žurkām tika novērotas augļa patoloģijas, taču tikai subkutāni ievadot lielas devas, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav skaidra.

Fertilitāte

Ir ziņots galvenokārt par atgriezenisku ietekmi uz spermatoģenēzi žurkām un suņiem, kas saistīta ar vispārējo toksicitāti, lietojot tikai aciklovīra devas, kas ievērojami pārsniedz terapeitiskās devas. Pētījumos ar pelēm divās paaudzēs nav novērota ietekme uz fertilitāti pēc (iekšķīgas) aciklovīra lietošanas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

**6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts iepakojums

4 gadi.

Pēc izšķīdināšanas un/vai atšķaidīšanas

Izšķīdinātu šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta 12 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C vai ledusskapī (2°C - 8°C).

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles lieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un parasti tam nevajadzētu būt ilgākam par 12 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien izšķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas, izmantojot šķidrumus, kas norādīti 6.6. apakšpunktā, ir pierādīta šāda ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Infūziju šķīdums* | *Istabas temperatūrā (15°C līdz 25°C)* | *Ledusskapī (2°C - 8°C)* |
| Nātrija hlorīds intravenozām infūzijām (0,9 %) | 24 stundas | 24 stundas |
| Nātrija hlorīds (0,18 %) un glikoze (4 %) intravenozām infūzijām | 12 stundas | Neatdzesēt vai nesasaldēt |
| Nātrija hlorīds (0,45 %) un glikoze (2,5 %) intravenozām infūzijām | 24 stundas | 8 stundas |
| Nātrija laktāta savienojums intravenozām infūzijām (Hartmana šķīdums) – pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām | Nav ieteicams uzglabāt 25°C temperatūrā | 12 stundas |
| Nātrija laktāta savienojums intravenozām infūzijām (Hartmana šķīdums) – pēc izšķīdināšanas nātrija hlorīdā (0,9 %) | Nav ieteicams uzglabāt 25°C temperatūrā | 8 stundas |

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīto šķīdumu lieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un/vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bezkrāsaini I klases stikla flakoni, kas noslēgti ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu alumīnija vāciņu un sarkanu plastmasas polipropilēna uzliku.

Pieejami iepakojumi pa 1 flakonam, 5 flakoniem un 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Jāsagatavo tieši pirms lietošanas.

Izšķīdināšana

Aciclovir Medochemie jāizšķīdina, izmantojot sekojošus ūdens injekcijām vai nātrija hlorīda šķīduma intravenozai injekcijai (0,9 %) tilpumus, lai iegūtu šķīdumu, kas satur 25 mg/ml aciklovīra:

* 250 mg zāļu flakonam izšķīdināšanai jāizmanto 10 ml šķidruma. Iegūtais tilpums pēc izšķīdināšanas ir 10,1 – 10,2 ml.

Ņemot vērā aprēķināto devu, aprēķiniet nepieciešamo flakonu skaitu ar atbilstošo aktīvās vielas daudzumu. Lai izšķīdinātu katra flakona saturu, pievienojiet ieteicamo infūzijas šķīduma tilpumu un viegli sakratiet, līdz flakona saturs pilnīgi izšķīst.

Šķīdums, kas izšķīdināts ūdenī injekcijām vai nātrija hlorīda šķīdumā intravenozai injekcijai (0,9 %) ir stabils 12 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C vai ledusskapī (2°C - 8°C).

Ievadīšana

Nepieciešamā aciklovīra deva ir jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā vienas stundas laikā.

Pēc izšķīdināšanas aciklovīru var ievadīt ar kontrolēta ātruma infūzijas sūkni.

Alternatīvi, lai ievadītu infūzijas veidā, izšķīdināto šķīdumu var tālāk atšķaidīt, lai iegūtā aciklovīra koncentrācija nebūt lielāka par 5 mg/ml (0,5 %).

Pievienojiet nepieciešamo daudzumu izšķīdinātā šķīduma izvēlētajam infūziju šķīdumam, ievērojot zemāk sniegtos norādījumus, un labi sakratiet, lai tie pilnīgi sajauktos.

* Bērniem un jaundzimušajiem, kuriem ir ieteicams izmantot minimālu infūzijas šķidruma daudzumu, ieteicams lietot 4 ml izšķīdinātā flakona satura (100 mg aciklovīra), tam pievienojot 20 ml infūzijas šķīduma.
* Pieaugušajiem ieteicams izmantot infūzijas maisiņus, kas satur 100 ml infūzijas šķidruma, pat tad, ja šajā gadījumā aciklovīra koncentrācija būs daudz mazāka par 0,5 %. Tādējādi viens 100 ml infūzijas maisiņš var tikt lietots jebkurai devai no 250 mg līdz 500 mg aciklovīra (10 un 20 ml izšķīdinātā šķīduma), bet otrs maisiņš jālieto devām, kas ir robežās no 500 mg līdz 1000 mg.

Atšķaidot atbilstoši ieteicamajai shēmai, ir zināms ka aciklovīrs ir saderīgs ar šādiem infūziju šķīdumiem un tas saglabā stabilitāti līdz pat 12 stundām, uzglabājot istabas temperatūrā (no 15°C līdz 25°C):

* nātrija hlorīds intravenozām infūzijām (0,9 %);
* nātrija hlorīds (0,18 %) un glikoze (4 %) intravenozām infūzijām;
* nātrija hlorīds (0,45 %) un glikoze (2,5 %) intravenozām infūzijām;
* nātrija laktāta savienojums intravenozām infūzijām (Hartmana šķīdums).

Ja aciklovīru atšķaida atbilstoši iepriekš minētajai shēmai, tiks iegūta aciklovīra koncentrācija, kas nebūs lielāka par 0,5 %.

Tā kā šīs zāles nesatur antibakteriālo konservantu, izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos un tas jādara tieši pirms lietošanas, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Ja šķīdumā pirms infūzijas ievadīšanas vai tās laikā parādās redzams duļķojums vai notiek kristalizācija, tas ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kipra

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

20-0144

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020.gada 4.decembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2020