**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU nosaukums**

ZoviraxI.V. 250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

**2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

Katrs flakons satur 250 mg aciklovīra (*aciclovirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: šīs zāles satur 28,03 mg nātrija katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. Zāļu forma**

Liofilizāts infūziju šķīduma pagatavošanai

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

ZoviraxI.V. ir indicēts *herpes simplex* infekciju ārstēšanai.

Zovirax I.V. ir indicēts *herpes simplex* infekciju profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Zovirax I.V. ir indicēts *varicella* *zoster* infekcijas ārstēšanai.

Zovirax I.V. ir indicēts *herpes simplex* infekciju ārstēšanai jaundzimušajiem.

Zovirax I.V. ir indicēts CMV (citomegalovīrusa) infekcijas profilaksei pacientiem pēc kaulu smadzeņu transplantācijas. Pierādīts, ka lielas Zovirax I.V. devas samazina CMV infekcijas sastopamību un aizkavē tās sākumu. Ja lielām intravenozām Zovirax devām seko 6 mēnešus ilga ārstēšana ar lielām perorālām aciklovīra devām, samazinās arī mirstība un virēmijas sastopamība.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

***HERPES SIMPLEX* INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANA**

Zovirax I.V. ārstēšanas kurss parasti ilgst 5 dienas, bet to var pielāgot atkarībā no pacienta stāvokļa un atbildes reakcijas pret terapiju. *Herpes* encefalīta ārstēšana parasti ilgst 10 dienas. Jaundzimušo *herpes* infekcijas ārstēšanas ilgums parasti ir šāds: 14 dienas ādas un gļotādu (ādas-acu-mutes) infekcijām un 21 diena izkaisītai vai centrālās nervu sistēmas slimībai.

**Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma**

Pacientiem ar aptaukošanos jāordinē rekomendētā pieaugušo deva, pamatojoties uz ideālo, nevis reālo ķermeņa masu.

Pacientiem ar *herpes simplex* infekcijām (izņemot *herpes* encefalīta gadījumus) ievada 5 mg Zovirax I.V. uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav traucēta nieru darbība (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”).

Pacientiem ar *herpes* encefalītu ievada 10 mg ZoviraxI.V. uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav traucēta nieru darbība.

**Zīdaiņiem un bērniem**

Zovirax I.V. devas lielums zīdaiņiem un bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 12 gadiem tiek rēķināts atkarībā no ķermeņa masas.

Zīdaiņiem un bērniem no 3 mēnešu vecuma, kuriem ir *herpes simplex* infekcija (izņemot *herpes* encefalītu), aciklovīru i.v. ievada 10 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu.

Zīdaiņiem un bērniem no 3 mēnešu vecuma, kuriem ir *herpes* encefalīts, aciklovīru i.v. ievada 20 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu.

##### Jaundzimušajiem

Zovirax I.V. devas jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam aprēķina atbilstoši ķermeņa masai.

Ieteicamā shēma zīdaiņiem, kuriem tiek ārstēta apstiprināta vai iespējama jaundzimušo *herpes* infekcija, ir 20 mg/kg ķermeņa masas aciklovīra i.v. ik pēc 8 stundām.

Zīdaiņiem un bērniem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama traucējumu pakāpei atbilstoši pielāgota deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”).

**Gados vecākiem pacientiem**

Gados vecākiem pacientiem ir jāapsver nieru darbības traucējumu iespējamība un atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”).

Jānodrošina pietiekama hidratācija.

**Nieru darbības traucējumu gadījumā**

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību. Jānodrošina pietiekama hidratācija.

Devas korekcijas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pamatojas uz kreatinīna klīrensu ml/min vienībās pieaugušajiem un pusaudžiem un ml/min/1,73 m2 vienībās zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 13 gadiem.

Ieteicamas šādas devas korekcijas:

**1. tabula. Ieteicamās i.v. ievadīta aciklovīra devas korekcijas *herpes simplex* vai *varicella zoster* vīrusinfekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nieru darbības traucējumiem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss** | **Deva *herpes simplex* vai *varicella zoster* vīrusinfekcijas ārstēšanai** | **Deva *herpes* encefalīta ārstēšanai vai *varicella zoster* ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti** |
| 25 – 50 ml/min | 5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām. | 10 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām |
| 10 – 25 ml/min | 5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. | 10 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| 0 (anūrija) – 10 ml/min | 2,5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. | 5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | 2,5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām pēc dialīzes seansa. | 5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām pēc dialīzes seansa. |

**2. tabula. Ieteicamās i.v. ievadīta aciklovīra devas korekcijas *herpes simplex* vai *varicella zoster* vīrusinfekcijas ārstēšanai jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem ar nieru darbības traucējumiem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss**  **(ml/min/1,73 m2)** | **Deva *herpes simplex* vai *varicella zoster* vīrusinfekcijas ārstēšanai** | **Deva *herpes* encefalīta ārstēšanai vai *varicella zoster* ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti** |
| 25 – 50 ml/min | 10 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. | 20 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. |
| 10 – 25 ml/min | 5 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. | 10 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. |
| 0 (anūrija) – 10 ml/min | 2,5 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. | 5 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā. |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | 2.5 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā pēc dialīzes seansa. | 5 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā pēc dialīzes seansa. |

***HERPES SIMPLEX* INFEKCIJAS PROFILAKSE PACIENTIEM AR NOMĀKTU IMUNITĀTI**

Zovirax I.V. profilaktiskās lietošanas ilgumu nosaka riska perioda ilgums.

**Pieaugušajiem**

Pacientiem ar aptaukošanos jāordinē rekomendētā pieaugušo deva, pamatojoties uz ideālo, nevis reālo ķermeņa masu.

Informāciju par dozēšanu skatīt sadaļā “*HERPES SIMPLEX* INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANA pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma”.

**Zīdaiņiem un bērniem**

Zovirax I.V. deva zīdaiņiem un bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 12 gadiem tiek aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai.

Informāciju par dozēšanu skatīt sadaļā “*HERPES SIMPLEX* INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANA bērniem”.

Zīdaiņiem un bērniem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama traucējumu pakāpei atbilstoši pielāgota deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”), skatīt 2. tabulu.

**Gados vecākiem pacientiem**

Gados vecākiem pacientiem ir jāapsver nieru darbības traucējumu iespējamība un atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”). Jānodrošina pietiekama hidratācija.

**Nieru darbības traucējumu gadījumā**

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību. Jānodrošina pietiekama hidratācija.

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, Zovirax I.V. deva jāsamazina, kā norādīts 1. vai 2. tabulā.

***VARICELLA* UN*****HERPES ZOSTER*** **ĀRSTĒŠANA**

Zovirax I.V. ārstēšanas kurss parasti ilgst 5 dienas, bet to var pielāgot atkarībā no pacienta stāvokļa un atbildes reakcijas pret terapiju.

**Pieaugušajiem**

Pacientiem ar aptaukošanos jāordinē rekomendētā pieaugušo deva, pamatojoties uz ideālo, nevis reālo ķermeņa masu.

Pacientiem ar *varicella zoster* infekciju ievada 5 mg Zovirax I.V. uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”).

Imūnkompromitētiem pacientiem ar *varicella zoster* infekciju ievada 10 mg ZoviraxI.V. uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu.

**Zīdaiņiem un bērniem**

Zovirax I.V. deva zīdaiņiem un bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 12 gadiem tiek aprēķināta atkarībā no ķermeņa masas.

Zīdaiņiem un bērniem ar *varicella zoster* infekciju ievada 10 mg Zovirax I.V. uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu.

Imūnkompromitētiem zīdaiņiem un bērniem ar *varicella zoster* infekciju aciklovīru i.v. ievada 20 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 8 stundām, ja nav nieru darbības traucējumu.

Zīdaiņiem un bērniem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama traucējumu pakāpei atbilstoši pielāgota deva (skatīt 2. tabulu “Devas korekcijas jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem”).

**Gados vecākiem pacientiem**

Gados vecākiem pacientiem ir jāapsver nieru darbības traucējumu iespējamība un atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”). Jānodrošina pietiekama hidratācija.

**Nieru darbības traucējumu gadījumā**

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību. Jānodrošina pietiekama hidratācija.

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, Zovirax I.V. deva jāsamazina, kā norādīts 1. vai 2. tabulā.

**CMVINFEKCIJAS PROFILAKSE**

Zovirax I.V. profilaktiskās lietošanas ilgumu nosaka riska perioda ilgums.

**Pieaugušajiem**

Pacientiem ar aptaukošanos jāordinē rekomendētā pieaugušo deva, pamatojoties uz ideālo, nevis reālo ķermeņa masu.

CMV infekcijas profilaksei pacientiem pēc kaulu smadzeņu transplantācijas Zovirax intravenozi ievada 15 mg/kgdevā 3 reizes dienā ar apmēram 8 stundu intervālu, ja nav nieru darbības traucējumu. Ieteicamais ārstēšanās ilgums pacientiem pēc kaulu smadzeņu transplantācijas ir no 5 dienām pirms līdz 30 dienām pēc transplantācijas.

**Bērniem**

Zovirax I.V. deva bērniem vecumā no 2  līdz 12 gadiem tiek aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai.

Neliels datu daudzums norāda, ka CMV infekcijas profilaksei bērniem, kas vecāki par 2 gadiem, pēc kaulu smadzeņu transplantācijas var lietot pieaugušo devas.

Bērniem ar nieru darbības traucējumiem jālieto deva, kas pielāgota atbilstoši traucējumu pakāpei (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”).

**Gados vecākiem pacientiem**

Gados vecākiem pacientiem ir jāapsver nieru darbības traucējumu iespējamība un atbilstoši jāpielāgo deva (skatīt “Nieru darbības traucējumu gadījumā”). Jānodrošina pietiekama hidratācija.

**Nieru darbības traucējumu gadījumā**

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību. Jānodrošina pietiekama hidratācija.

Lietojot Zovirax I.V. pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, Zovirax I.V. deva jāsamazina, kā norādīts 3. tabulā pieaugušajiem un pusaudžiem, un 4. tabulā - bērniem

**3. tabula.** **Ieteicamās i.v. ievadīta aciklovīra devas korekcijas CMV infekcijas profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar nieru darbības traucējumiem**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss** | **Deva** |
| 25 – 50 ml/min | 15 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām. |
| 10 – 25 ml/min | 15 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| 0 (anūrija) – 10 ml/min | 7,5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | 7,5 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām pēc dialīzes seansa. |

**4. tabula. Ieteicamās i.v. ievadīta aciklovīra devas korekcijas CMV infekcijas profilaksei bērniem no 2 gadu vecuma ar nieru darbības traucējumiem**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss**  **(*ml/min/1,73 m2*)** | **Deva** |
| 25 – 50 ml/min | 20 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām. |
| 10 – 25 ml/min | 20 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| 0 (anūrija) – 10 ml/min | 10 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām. |
| Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze | 10 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 24 stundām pēc dialīzes seansa. |

Lietošanas veids

Zovirax I.V. paredzēts ievadīšanai lēnas intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā. Ieteikumus par šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

ZoviraxI.V. irkontrindicēts pacientiem, kam ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret valaciklovīru vai aciklovīru, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pacientiem, kuriem ievada lielas i.v. aciklovīra devas, jānodrošina pietiekama hidratācija.

Intravenozi deva jāievada infūzijā vienas stundas laikā, lai izvairītos no aciklovīra izgulsnēšanās nierēs. Jāvairās no straujas vai *bolusa* injekcijas.

Lietošana kopā ar citām nefrotoksiskām zālēm palielina nieru darbības traucējumu risku. Ievadot aciklovīru i.v. kopā ar citām nefrotoksiskām zālēm, jāievēro piesardzība.

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

Aciklovīrs tiek izvadīts no organisma caur nierēm, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva ir jāsamazina (skatīt “Devas un lietošanas veids”). Gados vecākiem pacientiem var būt pavājināta nieru darbība, tādēļ šai pacientu grupai jāapsver nepieciešamība samazināt devu. Gan gados vecākiem pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir paaugstināts neiroloģisko blakusparādību risks, un viņi rūpīgi jānovēro attiecībā uz šo blakusparādību pazīmēm. Ziņotajos gadījumos šīs blakusparādības parasti izzuda pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt “Nevēlamās blakusparādības”).

Ilgstoši vai atkārtoti aciklovīra kursi pacientiem ar smagu imūndeficītu var izraisīt tādu vīrusu celmu veidošanos, kam ir samazināta jutība un kas var nereaģēt uz turpmāku ārstēšanu ar aciklovīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kas saņem Zovirax I.V. lielākās devās (piem., herpes encefalīta gadījumā), jāievēro īpaša piesardzība attiecībā uz nieru darbību, sevišķi tad, ja pacientam ir dehidratācija vai kādi nieru darbības traucējumi.

Izšķīdināta Zovirax I.V. pH ir apmēram 11,0 un to nedrīkst lietot perorāli.

1. *Nātrijs*
2. Šīs zāles satur 28,03 mg nātrija katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,4% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija devas (2 g) pieaugušajiem.

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

Aciklovīrs izdalās galvenokārt ar urīnu nemainītā veidā aktīvas nieru kanāliņu sekrēcijas ceļā. Jebkuras vienlaikus lietotas zāles, kuras konkurējoši piedalās šajā mehānismā, var paaugstināt aciklovīra koncentrāciju plazmā. Šādā veidā probenecīds un cimetidīns palielina aciklovīra AUC un samazina aciklovīra renālo klīrensu. Tomēr devas pielāgošana nav nepieciešama, jo aciklovīram ir plašs terapeitiskais indekss.

Pacientiem, kuri saņemZovirax I.V. intravenozi, jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot zāles, kuras konkurē ar aciklovīru tā izdalīšanās laikā, jo plazmā var paaugstināties vienas vai abu zāļu vai to metabolītu līmenis. Ir konstatēta aciklovīra un mikofenolāta mofetila (imūnsupresijas preparāts transplantācijas pacientiem) neaktīvā metabolīta plazmas AUC palielināšanās, šīs zāles lietojot vienlaicīgi.

Ja vienlaikus ar lielu aciklovīra i.v. devu lieto **litiju,** litija toksicitātes dēļ stingri jākontrolē tākoncentrācija serumā.

Piesardzība arī jāievēro (kontrolējot nieru darbības izmaiņas), ja Zovirax I.V. lieto kopā ar zālēm, kuras ietekmē nieru darbību citā veidā (piemēram, ciklosporīns, takrolīms).

Eksperimentāls pētījums ar piecām vīriešu kārtas pētāmajām personām parādīja, ka vienlaicīga ārstēšana ar aciklovīru palielina kopumā ievadītā **teofilīna** AUC par aptuveni 50%. Vienlaicīgas terapijas laikā ar aciklovīru ieteicams noteikt teofilīna koncentrāciju plazmā.

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

***Fertilitāte***

Skatīt „Klīniskie pētījumi” 5.2. apakšpunktā.

***Grūtniecība***

Aciklovīra lietošana jāapsver vienīgi tad, ja iespējamie guvumi attaisno iespējamos nezināmos riskus. Aciklovīra pēcreģistrācijas grūtniecību reģistrā ir dokumentēti grūtniecības iznākumi sievietēm, kuras lietojušas jebkuru Zovirax zāļu formu. Reģistra dati neliecina par iedzimto defektu skaita palielināšanos, ja grūtniece ir lietojusi Zovirax, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, un iedzimtie defekti nav unikāli vai līdzīga veida, kas varētu liecināt par kopēju cēloni.Aciklovīra sistēmiska lietošana starptautiski atzītos standarta testos trušiem, žurkām vai pelēm neizraisīja embriotoksisku vai teratogēnu iedarbību. Nestandarta testā žurkām novēroja augļa anomālijas, taču tikai pēc tik lielu subkutānu devu ievadīšanas, kas bija toksiskas mātītei. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav skaidra.

***Barošana ar krūti***

Pēc 200 mg aciklovīraperorālas lietošanas 5 reizes dienā, aciklovīru var noteikt mātes pienā koncentrācijās, kas 0,6-4,1 reizes pārsniedz tā koncentrāciju plazmā. Tas nozīmē, ka ar krūti baroti zīdaiņi, iespējams, varētu saņemt aciklovīru devās līdz 0,3 mg/kg dienā. Tādēļ sievietei, kura baro bērnu ar krūti, jāievēro piesardzība, lietojot ZoviraxI.V.

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

Zovirax I.V. parasti lieto stacionāra pacientiem, un informācija par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus parasti nav būtiska. Nav veikti pētījumi, lai noskaidrotu Zovirax ietekmi uz transportlīdzekļu vadīšanu un spēju apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Biežuma kategorijas, kas piešķirtas turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām, ir novērtējumi. Lielākajā daļā gadījumu nav pietiekamu datu, lai izvērtētu sastopamību. Turklāt nevēlamo blakusparādību sastopamība var mainīties atkarībā no indikācijas.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (>1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000).

***Asins un limfatiskās 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, satraukums, apjukums, trīce, ataksija, dizartrija, halucinācijas, psihotiski simptomi, krampji, miegainība, encefalopātija, koma

Iepriekšminētās reakcijas parasti ir atgriezeniskas un parasti par tām ziņots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

***Asinsvadu sistēmas traucējumi***

*Bieži:* flebīts

***Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības***

*Ļoti reti:* dispnoja

***Kuņģa-zarnu trakta traucējumi***

*Bieži:* slikta dūša, vemšana

*Ļoti reti:* caureja, sāpes vēderā

***Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi***

*Bieži:* aknu enzīmu līmeņa atgriezeniska paaugstināšanās

*Ļoti reti:* bilirubīna līmeņa atgriezeniska 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

Straujš urīnvielas un kreatinīna līmeņa pieaugums asinīs, visticamāk, ir saistīts ar zāļu maksimālo līmeni plazmā un pacienta hidratācijas stāvokli. Lai izvairītos no šīs ietekmes, zāles intravenozi neievada *bolus* injekcijas veidā, bet infūzijas veidā vienas stundas laikā.

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

Jāuztur adekvāta hidratācija. Nieru darbības traucējumi parasti strauji reaģē uz pacienta rehidratāciju un/vai devas samazināšanu vai zāļu atcelšanu. Izņēmuma gadījumos tie tomēr var progresēt līdz akūtai nieru mazspējai.

Sāpes nierēs var būs saistītas ar nieru mazspēju.

***Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā***

*Ļoti reti:* nogurums, drudzis, lokālas iekaisuma reakcijas

Smagas lokālas iekaisuma reakcijas, kas dažreiz var radīt ādas bojājumus, ir radušās, ja Zovirax I.V. infūzija nejauši ir ievadīta ekstracelulārajos audos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/).

**4.9. Pārdozēšana**

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

**Ārstēšana**

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz toksiskas iedarbības pazīmēm. Aciklovīra izvadīšanu no asinīm ievērojami uzlabo hemodialīze, tādēļ tā var būt izvēles pasākums simptomātiskas pārdozēšanas gadījumā.

**5. Farmakoloģiskās īpašības**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus. ATĶ kods: J05AB01

***Darbības mehānisms***

Aciklovīrs ir sintētisks purīna nukleozīdu analogs ar *in vitro* un *in vivo* cilvēka herpes vīrusus inhibējošu aktivitāti, ieskaitot 1. un 2. tipa *herpes simplex* vīrusu (HSV), *varicella zoster* vīrusu (VZV), citomegalovīrusu (CMV) un Epšteina-Barra vīrusu (EBV). Šūnu kultūrās aciklovīram vislielākā pretvīrusu aktivitāte ir pret HSV-1, kam seko (dilstošā secībā) HSV-2, VZV, EBV un CMV.

Aciklovīra inhibējošā aktivitāte pret HSV-1, HSV-2, VZV, EBV un CMV ir ļoti selektīva. Normālu, neinficētu šūnu enzīms timidīnkināze (TK) aciklovīru kā substrātu efektīvi neizmanto, līdz ar to toksiskā ietekme uz zīdītāju saimniekšūnām ir maza; TK, kas iezīmēta ar HSV, VZV un EBV, pārvērš aciklovīru par aciklovīra monofosfātu, nukleozīda analogu, kuru šūnu enzīmi tālāk pārvērš par difosfātu un visbeidzot par trifosfātu. Aciklovīra trifosfāts mijiedarbojas ar vīrusa DNS polimerāzi un inhibē vīrusa DNS replikāciju, un pēc tā iekļaušanās vīrusa DNS tiek pārrauta ķēde.

***Farmakodinamiskā iedarbība***

Ilgstoši vai atkārtoti aciklovīra kursi pacientiem ar stipri nomāktu imunitāti var izraisīt tādu vīrusa celmu veidošanos, kas var būt rezistenti pret turpmāku ārstēšanu ar aciklovīru.

Vairumam vīrusa klīnisko izolātu ar pazeminātu jutību konstatējams relatīvs vīrusa TK deficīts. Ir aprakstīti arī celmi ar izmainītu vīrusa TK vai DNS polimerāzi. Arī *in vitro* pētījumos iedarbojoties ar aciklovīru uz HSV izolātiem, var izraisīt mazāk jutīgu vīrusa celmu veidošanos. Saistība starp HSV izolātu jutību *in vitro* un klīnisko atbildes reakciju pret aciklovīra terapiju nav skaidra.

Visi pacienti jābrīdina par nepieciešamību izvairīties no vīrusa pārnešanas, īpaši tad, ja ir novērojami aktīvi bojājumi.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

***Uzsūkšanās***

Pieaugušiem pacientiem vidējie plazmas līdzsvara koncentrācijas maksimālie (Cssmax) līmeņi pēc 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg un 15 mg/kg medikamenta infūzijas, bija atbilstoši 22,7 μmol (5,1 μg/ml), 43,6 μmol (9,8 μg /ml) un 92 μmol (20,7 μg/ml) un 105 μmol (23,6 μg /ml). Atbilstošie Cssmin līmeņi 7 stundas vēlāk bija 2,2 μmol (0,5 μg/ml), 3,1 μmol (0,7 μg/ml) un 10,2 μmol (2,3 μg/ml) un 8,8 μmol (2,0μg/ml). Bērniem, kuri vecāki par vienu gadu, tika novēroti līdzīgi vidējie Cssmax un Cssmin līmeņi, 5 mg/kg devu aizstājot ar 250 mg/m2 un 10 mg/kg devu aizstājot ar 500 mg/m2.

***Izkliede***

Vidējais izkliedes tilpums 26 l norāda, ka aciklovīrs izkliedējas visā organismā esošajā ūdenī. Pēc iekšķīgas lietošanas šķietamais izkliedes tilpums (Vd/F) ir 2,3–17,8 l/kg. Tā kā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām notiek relatīvi maz (9–33%), mijiedarbība ar zālēm, kas saistīta ar izspiešanu no piesaistes vietas, nav paredzama. Līdzsvara stāvoklī aciklovīra koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir aptuveni 50% no koncentrācijas plazmā.

***Metabolisms***

Neizmainīta aciklovīra eliminācija galvenokārt notiek caur nierēm. Vienīgais zināmais urīnā esošais metabolīts ir 9-karboksimetoksimetilguanīns, un uz to attiecas 10–15% ar urīnu izvadītās devas.

***Eliminācija***

Aciklovīra vidējā sistēmiskās iedarbības intensitāte (AUC0–∞) pēc 200 mg devas lietošanas ir 1,9–2,2 mikrogrami x h/ml. Novērots, ka pieaugušajiem terminālais pusperiods plazmā pēc iekšķīgas lietošanas ir 2,8–4,1 stunda. Aciklovīra nieru klīrenss (CLr = 14,3 l/h) ir ievērojami ātrāks par kreatinīna klīrensu, un tas norāda, ka aktīvās vielas elimināciju caur nierēm papildus glomerulārai filtrācijai veicina tubulāra sekrēcija. Aciklovīra pusperiods un kopējais klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības, tādēļ pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, jāpielāgo deva. Jaundzimušajiem (0 – 3 mēnešu vecumā), ievadot 10 mg/kg Zovirax I.V. infūzijā 1 stundas laikā ik pēc 8 stundām, terminālais plazmas eliminācijas pusperiods bija 3,8 stundas.

***Īpašas pacientu grupas***

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 pazeminājās apmēram par 60%.

Gados vecākiem pacientiem kopējais ķermeņa klīrenss samazinās, palielinoties vecumam. Tas ir saistīts ar kreatinīna klīrensa samazināšanos, lai gan terminālais plazmas eliminācijas pusperiods mainās maz.

***Klīniskie pētījumi***

Nav datu par aciklovīra iekšķīgi lietojamo zāļu formu vai i.v. infūziju ietekmi uz sievietes auglību. Pētījumā, kurā piedalījās 20 vīriešu dzimuma pacienti ar normālu spermatozoīdu skaitu, iekšķīgi lietots aciklovīrs devās līdz 1 g dienā līdz 6 mēnešiem ilgi neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

***Mutagenitāte***

*In vitro* un *in vivo* pētījumi par mutagēnu ietekmi liecināja, ka aciklovīram nav raksturīga spēja radīt ģenētisku traucējumu risku cilvēkam.

***Kancerogenitāte***

Ilgstošos pētījumos ar pelēm un žurkām aciklovīram nenovēroja kancerogēnu ietekmi.

***Fertilitāte***

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

***Teratogenitāte***

Sistēmiska aciklovīra ievadīšana starptautiski atzītos standarta testos žurkām, pelēm un trušiem embriotoksisku un teratogēnu ietekmi neradīja. Augļa patoloģijas tika novērotas papildus pētījumos ar žurkām, taču tikai subkutāni ievadot lielas devas, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav skaidra.

**6. Farmaceitiskā INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidroksīds

**6.2. Nesaderība**

Sagatavoto koncentrātu un atšķaidīto infūziju šķīdumu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas apakšpunktā “Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos”.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Sagatavotam šķīdumam – 12 stundas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Sagatavoto vai atšķaidīto šķīdumu uzglabāt temperatūrā no 15°C līdz 25°C; nedrīkst uzglabāt ledusskapī.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Aciklovīrs kā sterils liofilizēts pulveris ir pieejams 17 ml tilpuma 1. tipa stikla flakonos ar gumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un noņemamu plastmasas vāciņu. Šīs zāles ir pieejamas vienreizlietojamos flakonos bez konservanta.

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

**Šķīdināšana**

Nepieciešamā Zovirax I.V. deva jāievada i.v. infūzijas veidā 1 stundas laikā.

Zovirax I.V. jāšķīdina šādā tilpumā injekciju ūdens vai nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (0,9%), lai šķīdums saturētu 25 mg/ml aciklovīra:

|  |  |
| --- | --- |
| **Flakona veids** | **Šķīdināšanai nepieciešamais tilpums** |
| 250 mg flakons | 10 ml |

Ņemot vērā aprēķināto devu, jāizvēlas nepieciešamais flakonu skaits. Lai izšķīdinātu katra flakona saturu, pievienojiet ieteicamo infūzijas šķīduma tilpumu un viegli sakratiet, kamēr flakona saturs pilnīgi izšķīst.

Pēc izšķīdināšanas Zovirax I.V var ievadīt ar infūzijas perfuzoru, kam tiek kontrolēts infūzijas ātrums.

Iegūto šķīdumu var arī vēl atšķaidīt, lai iegūtu aciklovīra koncentrāciju ne augstāku par 5 mg/ml (0,5%), ko izmanto infūzijām:

* Pievienojiet nepieciešamo tilpumu izšķīdinātā flakona satura kādam no turpmāk tekstā minētajiem infūzijas šķīdumiem un labi sakratiet, lai tie pilnīgi sajauktos.
* Bērniem un jaundzimušajiem, kuriem ir ieteicams izmantot minimālu infūzijas šķīduma tilpumu, iesaka lietot 4 ml izšķīdinātā flakona satura (100 mg aciklovīra), tam pievienojot 20 ml infūzijas šķīduma.

Pieaugušajiem iesaka lietot infūzijas maisus, kas satur 100 ml infūzijas šķīduma, pat tad, ja šajā gadījumā aciklovīra koncentrācija būs būtiski zemāka par 0,5%. Tādējādi vienu 100 ml infūzijas maisu var lietot jebkurai devai starp 250 mg un 500 mg aciklovīra (10 ml un 20 ml šķīduma), bet otrs maiss jālieto devām starp 500 mg un 1000 mg.

Ja Zovirax I.V. tiek atšķaidīts saskaņā ar ieteicamo shēmu, tas ir saderīgs ar tālāk uzskaitītajiem infūzijas šķīdumiem un stabils savienojumā līdz 12 stundām istabas temperatūrā (no 15°C līdz 25°C):

* nātrija hlorīdu intravenozām infūzijām (0,45% un 0,9%);
* nātrija hlorīdu (0,18%) un glikozi (4%) intravenozām infūzijām;
* nātrija hlorīdu (0,45%) un glikozi (2,5%) intravenozām infūzijām;
* nātrija laktāta savienojumu intravenozām infūzijām (Hartmana šķīdumu).

Ja Zovirax I.V. atšķaida saskaņā ar augšminēto shēmu, tad aciklovīra koncentrācija nav augstāka par 0,5%.

Pēc šādas šķīdināšanas Zovirax I.V. pH ir apmēram 11,0.

Tā kā nav pievienots antibakteriāls konservants, šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic pilnīgi aseptiskos apstākļos tieši pirms lietošanas, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Izšķīdināto vai atšķaidīto šķīdumu nedrīkst uzglabāt ledusskapī.

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

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

1. GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

97-0346

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1997. gada 3. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 5. decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2022