

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор
Aciclovir Rompharm 250 mg powder for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРС.	
Кратка характеристика на продукта - Приложение	
Към Рег. №	2022 0317
Разрешение №	БЕ/МАТМР-60756
Одобрение №	17-11-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 250 mg ацикловир (aciclovir).

След разтваряне с 10 ml вода за инжекции или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml съдържа 25 mg ацикловир.

Помощно вещество с известно действие :

Един флакон съдържа 26 mg натрий.

Количеството натрий след разтваряне в 10 ml вода за инжекции е приблизително 2,55 mg/ml.

Количеството натрий след разтваряне в 10 ml 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид е приблизително 6,10 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1 1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор е показан при възрастни, новородени (0-27 дни), кърмачета и малки деца (28 дни до 23 месеца), деца (2-11 години) и юноши (12-16 години) (вижте точки 4.2 и 5.2) за лечение на следните инфекции :

При имунокомпрометирани пациенти :

- Инфекции причинени от вируса на варицела зостер (Varicella Zoster Virus, VZV).
- Инфекции причинени от вируса на херпес симплекс (Herpes Simplex Virus, HSV).

При имунокомпетентни пациенти :

VZV инфекции :

- Тежки херпес зостер инфекции поради авансиране или мащабиране на лезиите,
- Варицела при бременни жени, чийто обрив се появява в рамките на 8 до 10 дни преди раждането,
- Варицела на новороденото,
- Новородено преди поява на лезии, когато майката е развила варицела в рамките на



- 5 дни преди и 2 дни след раждането,
- Тежка форма на варицела при кърмачета под 1 година,
- Усложнена варицела, особено варицелна пневмония.

HSV инфекция:

- Тежка начална генитална херпесна инфекция,
- Лечение на остър херпесен гингивостоматит, когато функционалното увреждане прави невъзможно пероралното приложение,
- Лечение на синдрома на Капоши-Юлиусберг,
- Лечение на херпетичен менингоенцефалит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозите изброени по-долу са за пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане е необходимо коригиране на дозата в зависимост от степента на бъбречно увреждане (вижте таблица 1 и таблица 2 за корекция на дозата при бъбречно увреждане).

Относно препоръките, свързани с продължителността на лечението, вижте раздел **Продължителност на лечението**.

Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция

Възрастни и юноши (>12 години)

- Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV): 10 mg/kg телесно тегло на всеки 8 часа, 15 mg/kg телесно тегло на всеки 8 часа при бременни жени;
- Инфекции с херпес симплекс вирус (HSV) (с изключение на менингоенцефалит): 5 mg/kg телесно тегло на всеки 8 часа;
- Херпесен менингоенцефалит: 10 mg/kg телесно тегло на всеки 8 часа.

При пациенти със затлъстяване, на които се прилага интравенозен ацикловир въз основа на действителното им телесно тегло, могат да се получат по-високи плазмени концентрации (вж. точка 5.2).

Поради това трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти със затлъстяване и особено при тези с бъбречно увреждане или пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

- *Бебета и деца (на възраст над 3 месеца)*

Дозата на Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор за кърмачета и деца на възраст между 3 месеца и 12 години се изчислява на базата на телесното тегло.

- Инфекция с вируса на херпес симплекс (HSV) (с изключение на менингоенцефалит) или вируса на варицела зостер (VZV): 10 mg/kg на всеки 8 часа, с максимална доза 400 mg.

- При имунокомпрометирани деца с менингоенцефалит, свързан с инфекции с вируса на херпес симплекс (HSV) или вируса на варицела зостер (VZV): 20 mg/kg на всеки 8 часа, с максимална доза от 800 mg на всеки 8 часа.

- *Новородени и кърмачета (до 3-месечна възраст)*

Дозата на Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор при новородени и кърмачета до 3-месечна възраст се изчислява на базата на телесното тегло.



- Известен или суспектен неонатален херпес: 20 mg/kg телесно тегло интравенозно (IV) на всеки 8 часа в продължение на 21 дни за дисеминирано заболяване и заболяване на ЦНС, или за 14 дни за заболяване, ограничено до кожата и лигавиците.

Бъбречна недостатъчност

Интервалът между две приложения и коригирането на дозата при пациенти с **бъбречно** увреждане да бъдат адаптирани според креатининовия клирънс, в единици ml/min за възрастни и юноши и в ml/min/1,73 m² за кърмачета и деца под 12 години. Препоръчва се повишено внимание при интравенозно приложение на Ацикловир Ромфарм 250 mg като инфузия при пациенти с увредена бъбречна функция. Трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Предлагат се следните корекции на дозировката:

Таблица 1: Корекции на дозата при възрастни и юноши > 12 години с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс	Единична доза и честота на приложение, препоръчани според показанията	
	Херпес симплекс вирусни инфекции (HSV) или варицела зостер вирус (VZV) (с изключение на менингоенцефалит)	Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV) при имунокомпрометирани пациенти или с херпетичен менингоенцефалит
25 до 50 ml/min	5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа	10 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа
10 до 25 ml/min	5 mg/kg телесно тегло 24 часа	10 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа
0 (анурия) до 10 ml/min	2,5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа	5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа
Пациенти на хемодиализа	2,5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа и след диализа	5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа и след диализа

Таблица 2: Коригиране на дозата при новородени, кърмачета и деца с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Единична доза и честота на приложение, препоръчани според възрастта и показанията	
	Херпес симплекс вирусни инфекции или VZV (с изключение на менингоенцефалит)	Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV) при имунокомпрометирани деца или с херпетичен менингоенцефалит
25 до 50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа	20 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.
10 до 25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.	10 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа.
0 (анурия) до 10 ml/min/1,73 m ²	2,5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.	5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.



Пациенти на хемодиализа	125 mg/m ² телесна повърхност или* 5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа и след диализа.	5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа и след диализа.
--------------------------------	--	--

Старческа възраст

Трябва да се има предвид възможността за бъбречно увреждане при пациенти в старческа възраст и дозировката трябва да се коригира в съответствие с креатининовия клирънс (вижте таблиците по-горе с корекции на дозата при бъбречно увреждане). Поспециално трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението обикновено е 5 дни, но може да се коригира в зависимост от състоянието на пациента и отговора на лечението.

Продължителността е:

- 8 до 10 дни за инфекции с вируса на варицела зостер,
- 10 дни за лечение на херпетичен менингоенцефалит; трябва да се адаптира според състоянието на пациента и реакцията към лечението,
- 5 до 10 дни за други вирусни инфекции с херпес симплекс вирус ,
- 14 дни за лечение на неонатален херпес при кожно-лигавични инфекции (кожа, очи и уста),
- 21 дни за лечение на неонатален херпес при дисеминация или заболяване на централната нервна система.

Продължителността на профилактичното лечение с Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор се определя от продължителността на рисковия период.

Начин на приложение:

Само за интравенозно приложение. Приготвеният разтвор на ацикловир не трябва да се използва перорално.

Необходимата доза трябва да се инжектира бавно интравенозно (чрез инфузионна помпа (перфузор) или чрез инфузия след разреждане) за минимум един час .

Трябва да се избягва бързо или болус инжектиране. (вижте точка 4.4).

Когато се прилага интравенозно в инфузионен сак, приготвения разтвор на ацикловир трябва да се разрежи, като се внимава да не се превиши максималната концентрация от 5 mg/ml ацикловир на сак (вижте точки 4.4, 4.8 и 6.6). Приготвените разтвори са бистри и безцветни, без видими частици или утайка.

За инструкции относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество – ацикловир, към валацикловир или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Този лекарствен продукт не е за лечение или профилактика на пост-зостерна болка.

Интравенозното (IV) приложение може да доведе до много високи и нефротоксични концентрации (моля, вижте точка 5.2).

Рискът от бъбречно увреждане се повишава при употреба с други нефротоксични лекарствени продукти.

Необходимо е внимание, ако се прилага интравенозно ацикловир с други нефротоксични лекарствени продукти.

Бъбречно увреждане и преустановяване на лечението трябва да се обмисли, ако се появи болка в бъбреците.

Предпазни мерки при употреба

Статус на хидратация на пациента

Адекватен прием на течности трябва да се осигури особено при пациенти с риск от дехидратация и при пациенти в старческа възраст, както и при пациенти, получаващи интравенозен ацикловир или високи дози перорален ацикловир.

Пациенти с бъбречно увреждане и пациенти в старческа възраст

Тъй като ацикловир се елиминира чрез бъбречен клирънс, следователно дозировката трябва да се коригира в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Пациентите в старческа възраст е вероятно да имат намалена бъбречна функция и следователно трябва да се обмисли необходимостта от коригиране на дозата на ацикловир при тези пациенти.

Неврологичните аномалии (вж. точка 4.8) е вероятно да се появят по-често при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст с потенциално намалена бъбречна функция.

Както пациентите в старческа възраст, така и пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани, за да се идентифицират тези неврологични нежелани реакции, които обикновено са обратими при преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Предпазни мерки при интравенозно приложение

Интравенозното приложение трябва да се извършва чрез инфузия за период от поне 1 час, за да се избегне преципитация на ацикловир в бъбреците. Трябва да се избягва бързо или болус инжектиране.

Когато се прилага в инфузионен сак, приготвеният разтвор на ацикловир трябва да се разрежи, като се внимава да не се превиши максималната концентрация от 5 mg/ml ацикловир на сак (вижте точки 4.8 и 6.6).

При пациенти, получаващи ацикловир като интравенозна инфузия в по-високи дози (напр. за херпесен енцефалит), трябва да се обърне специално внимание по отношение на бъбречната функция, особено когато пациентите са дехидратирани или имат някаква бъбречно увреждане.



Приготвеният разтвор на ацикловир има рН около 11,1 и е предназначен само за интравенозна инфузия, и не трябва да се използва перорално.

Докладвани са грешки при разреждането при прилагане на ацикловир чрез инжектиране. Важно е стриктно да се спазват процедурите за разтваряне и разреждане, когато се прилага ацикловир в инфузионен сак (вж. точка 6.6).

Продължително лечение

Продължителното или повтарящо се приложение на ацикловир при пациенти с тежък имунен дефицит може да доведе до развитие на щамове от вируса с намалена чувствителност към ацикловир, които може да не реагират на продължително лечение с ацикловир (вж. точка 5.1).

Помощно(и) вещество(а) с известен ефект :

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 26 mg натрий на флакон, което се равнява на 1,3 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, които трябва да се вземат предвид

- Други нефротоксични лекарствени продукти

Риск от повишена нефротоксичност

Едновременната употреба на лекарствени продукти със собствена бъбречна токсичност повишава риска от нефротоксичност. Ако такава комбинация е необходима, трябва да се засили лабораторното проследяване на бъбречната функция.

Ацикловир се елиминира основно непроменен в урината чрез активна бъбречна тубулна секреция. Всички лекарствени продукти, прилагани едновременно, които се конкурират с този механизъм, могат да повишат плазмените концентрации на ацикловир.

Пробенецид и циметидин повишават AUC на ацикловир по този механизъм и намаляват бъбречния клирънс на ацикловир. Въпреки това, не е необходимо коригиране на дозата поради широкия терапевтичен индекс на ацикловир.

При пациенти, получаващи интравенозно ацикловир, е необходимо повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които се конкурират с ацикловир за елиминиране, поради потенциала за повишаване на плазмените нива на единия или двата лекарствени продукта или техните метаболити.

Установено е повишаване на плазмените AUC на ацикловир и на неактивния метаболит на микофенолат мофетил, имunosупресивно средство, използвано при пациенти подложени на трансплантация, когато лекарствените продукти се прилагат едновременно.



Също така е необходимо внимание (с проследяване за промени в бъбречната функция), ако се прилага интравенозно ацикловир с лекарствени продукти, които повлияват други аспекти на бъбречната физиология (напр. циклоспорин, такролимус).

- Литий

Ако се прилага **литий** едновременно с висока доза интравенозен ацикловир, **серумните концентрации на литий** трябва да се проследяват внимателно поради риск от **литиева токсичност** и може да е необходима намалена доза литий.

- Теофилин

Повишаване с приблизително 50% на AUC на общото количество приложен **теофилин** е показано в клинично проучване при 5 мъже, когато се прилага едновременно с ацикловир. Когато ацикловир се прилага едновременно, се препоръчва внимателно проследяване на плазмените концентрации на теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни показват тератогенен ефект при един вид и при много високи дози.

Постмаркетинговият регистър на бременността с ацикловир документира резултатите от бременността при жени, изложени на каквато и да е форма на ацикловир.

Констатациите в регистъра не показват увеличение на броя на вродените дефекти сред субектите, изложени на ацикловир, в сравнение с общата популация и **никакви вродени дефекти** не показват уникалност или последователен модел, който да предполага **обща причина**.

Само епидемиологичните проучвания обаче биха позволили да се установи **липсата на риск**.

Употребата на ацикловир по време на бременност трябва да се обмисля само когато потенциалните ползи превишават възможността от неизвестни рискове.

Кърмене

След перорално приложение на 200 mg ацикловир пет пъти дневно, ацикловир е **открит** в кърмата при хора в концентрации, вариращи от 0,6 до 4,1 пъти съответните плазмени нива. Тези нива потенциално биха изложили кърмачетата на ацикловир в дози до 0,3 mg/kg телесно тегло/ден.

С оглед на горното и сериозността на състоянията, предназначени за лечение с инжекционен ацикловир, кърменето трябва да се избягва.

Фертилитет

Няма информация за ефекта на пероралните или инжекционните (IV) форми на ацикловир върху фертилитета при жените. Проучване на 20 пациенти от мъжки пол с нормален брой сперматозоиди установи, че пероралното приложение на ацикловир в дози до 1 g на ден за максимум шест месеца не предизвиква **никакъв клинично значим ефект** върху броя, подвижността или морфологията на сперматозонидите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор обикновено се използва при хоспитализирани пациенти и информацията относно способността за шофиране и работа с машини обикновено не е от значение. Не са провеждани проучвания за изследване на ефекта на ацикловир върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Категориите честота, свързани с нежеланите събития по-долу, са приблизителни. За повечето събития не са налични подходящи данни за оценка на честотата. В допълнение, честотата на нежеланите реакции може да варира в зависимост от показанието.

Следната конвенция е използвана за класифициране на нежеланите реакции по отношение на честотата: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Понижаване на хематологичните показатели (тромбоцитопения, левкопения, анемия).

Нарушения на имунната система

Много редки: Анафилактични реакции

Нарушения на нервната система

Много редки: Главоболие, замаяност, възбуда, объркване, тремор, атаксия, дизартрия, халюцинации, психотични симптоми, конвулсии, сънливост, енцефалопатия, кома.

Горните събития обикновено са обратими и обикновено се съобщават при пациенти с бъбречно увреждане или с други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4).

Тези неврологични признаци обикновено се наблюдават при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози, по-високи от препоръчителната, или при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). Те обаче могат да бъдат наблюдавани и при отсъствие на тези рискови фактори. Предозирането трябва да се проучи, ако се появят такива симптоми (вж. точка 4.9).

Съдови нарушения

Чести: Флебит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане

Много редки: Диария, коремна болка

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Обратимо повишаване на чернодробните ензими

Много редки: Обратимо повишаване на билирубина, жълтеница, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Чести: сърбеж, обриви, уртикария (включително фоточувствителност)
Много редки: ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: повишаване на уреята и креатинина в кръвта

Смята се, че бързото повишаване на нивата на урея и креатинин в кръвта е свързано с пиковите плазмени нива и състоянието на хидратация на пациента. За да се избегне този ефект, лекарственият продукт не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция, а чрез бавна инфузия за период от един час (вижте точка 4.2).

Много редки: бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, бъбречна болка.

Трябва да се поддържа адекватна хидратация. Бъбречното увреждане обикновено реагира бързо на рехидратация на пациента и/или намаляване на дозата или спиране на лекарството. Прогресия до остра бъбречна недостатъчност обаче може да настъпи в изключителни случаи.

Бъбречната болка може да бъде свързана с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Рискът от остра бъбречна недостатъчност се повишава при всяка ситуация на предозиране и/или дехидратация, или при комбинация с нефротоксични лекарствени продукти. Тези рискови фактори трябва да бъдат изследвани, независимо от възрастта на пациента.

Рискът от бъбречна недостатъчност може да бъде избегнат чрез спазване на дозировката, предпазните мерки при употреба (по-специално поддържане на адекватна хидратация) и бавна скорост на приложение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много редки: Умора, треска, локални възпалителни реакции

Тежки локални възпалителни реакции, понякога водещи до увреждане на кожата, са възникнали, когато ацикловир за инфузия е бил инфузиран по невнимание в извънклетъчните тъкани.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Предозирането на интравенозен ацикловир е довело до повишаване на серумния креатинин, уреиния азот в кръвта и последваща бъбречна недостатъчност.



Неврологични ефекти, включително объркване, халюцинации, възбуда, гърчове и кома, са описани във връзка с предозирането.

Лечение

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност. Хемодиализата значително подобрява отстраняването на ацикловир от кръвта и следователно може да се счита за опция за лечение на предозиране на този лекарствен продукт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащи антивирусни средства , нуклеозиди и нуклеотиди с изкл. инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05AB01

Механизъм на действие

Ацикловир е специфичен инхибитор на херпесните вируси, с *in vitro* активност срещу Herpes simplex (HSV) вирус тип 1 и 2, Varicella zoster (VZV) вирус.

Ацикловир, синтетичен пуринов нуклеозиден аналог, е антивирусен агент с *in vitro* и *in vivo* високо селективна инхибиторна активност срещу човешки херпесни вируси, включително Herpes simplex вирус типове 1 и 2 и Varicella zoster virus (VZV).

След като се фосфорилира до ацикловир трифосфат, ацикловир инхибира синтеза на вирусна ДНК. Първата стъпка на фосфорилиране се извършва само от специфичен вирусен ензим.

За HSV и VZV вирусите това е вирусна тимидин киназа, която присъства само в клетки, заразени с вируса.

След това се трансформира в ацикловир ди- и трифосфат от клетъчните ензими. Ацикловир трифосфатът действа като инхибитор и субстрат за специфичната за херпес ДНК полимераза, предотвратявайки по-нататъшния синтез на вирусна ДНК, без да засяга нормалните клетъчни процеси. Ацикловир трифосфат пречи на вирусната ДНК полимераза и инхибира вирусната ДНК репликация с последващо прекъсване на веригата след включването му във вирусната ДНК. Поради двойната си селективност, ацикловирът не пречи на метаболизма на здравите клетки.

Изследването на голям брой клинични изолати по време на терапевтично или превантивно лечение с ацикловир показва, че намаляването на чувствителността към ацикловир е изключително рядко при имунокомпетентни субекти. При имунокомпрометирани субекти (като трансплантирани органи или костен мозък, субекти на химиотерапия за рак и субекти, заразени с човешки имунодефицитен вирус [HIV]) понякога се наблюдава намалена чувствителност.

Наблюдаваната рядка резистентност обикновено се дължи на дефицитна вирусна тимидин киназа и води до по-малка вирулентност. Няколко случая на понижена чувствителност към ацикловир са наблюдавани след модификация или на тимидин



киназа, или на вирусна ДНК полимераза. Вирулентността на тези вируси изглежда не е променена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При възрастни средните равновесна максимална плазмена концентрация ($C_{ss \max}$) след еднокласова инфузия, и минимална плазмена концентрация ($C_{ss \min}$) 7 часа по-късно бяха:

Доза	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
$C_{ss \max}$ в μmol ($\mu\text{g/ml}$)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)
$C_{ss \min}$ след 7 часа, в μmol ($\mu\text{g/ml}$)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)

При деца на възраст над 1 година са наблюдавани подобни стойности на средна равновесна максимална ($C_{ss \max}$) и минимална ($C_{ss \min}$) плазмена концентрация, когато доза от 250 mg/m² е заменена с доза от 5 mg/kg и доза от 500 mg/m² е заменена с доза от 10 mg/kg.

При новородени (на възраст от 0 до 3 месеца), лекувани с дози от 10 mg/kg, приложени чрез инфузия за период от един час на всеки 8 часа, е установено, че $C_{ss \max}$ е 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) и $C_{ss \min}$ е 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Отделна група новородени, третирани с 15 mg/kg на всеки 8 часа, показва приблизително пропорционално на дозата повишение, с $C_{\max}$ от 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) и $C_{\min}$ от 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Разпределение

След интравенозно приложение ацикловир се открива в тъканите, включително мозъка, бъбреците, белите дробове, черния дроб, мускулите, семенната течност, вагиналните секрети и херпесната везикуларна течност.

Нивата в цереброспиналната течност са приблизително 50% от съответните плазмени нива.

Свързването с плазмените протеини е относително ниско (9 до 33%) и не се очакват лекарствени взаимодействия, включващи изместване на ацикловир от неговите места на свързване.

Биотрансформация

Ацикловир се екскретира основно непроменен чрез бъбреците. Единственият основен метаболит е 9 -(карбоксиметоксиметил) гуанин, който представлява приблизително -10-15% от дозата, екскретирана в урината.

Елиминиране

При възрастни крайният плазмен полуживот на ацикловир след интравенозно приложение е около 2,9 часа.

По-голямата част от лекарствения продукт се екскретира непроменен през бъбреците. Бъбречният клирънс на ацикловир е значително по-висок от креатининовия клирънс, което показва, че тубулната секреция, в допълнение към гломерулната филтрация, допринася за бъбречното елиминиране на лекарствения продукт.

9 -(карбоксиметоксиметил) гуанин е единственият значим метаболит на ацикловир и



представлява -10-15% от дозата, екскретирана в урината. Когато ацикловир се прилага един час след 1 грам пробенецид, терминалният полуживот и площта под кривата на плазмената концентрация-време се удължават съответно с 18% и 40%. Терминалният плазмен полуживот при новородени (0 до 3 месеца), лекувани с дози от 10 mg/kg телесно тегло, приложени чрез инфузия от един час на всеки 8 часа, е 3,8 часа.

Специални групи пациенти

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст общият телесен клирънс намалява с възрастта и е свързан с намаляване на креатининовия клирънс, въпреки че има малка промяна в крайния плазмен полуживот.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е установено, че средният терминален полуживот е 19,5 часа. Средният полуживот на ацикловир по време на хемодиализа е 5,7 часа. Плазмените нива на ацикловир спадат с приблизително 60% по време на хемодиализа.

Тегло

В клинично проучване, при което пациентки с болестно затлъстяване (n=7) са били дозирани с интравенозен ацикловир въз основа на тяхното действително телесно тегло, е установено, че плазмените концентрации са приблизително два пъти по-високи от тези на пациенти с нормално тегло (n=5), в съответствие с разликата в телесното тегло между двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тератогенност

Системното приложение на ацикловир при международно възприети стандартни тестове не е довело до ембриотоксични или тератогенни ефекти при зайци, плъхове или мишки. При нестандартен тест при плъхове са наблюдавани фетални аномалии, но само при високи дози, приложени подкожно, за да причинят токсичност за майката. Клиничното значение на тези находки е несигурно.

Мутагенност

Резултатите от широк набор от тестове за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че е малко вероятно ацикловир да представлява генетичен риск за човека.

Канцерогенност

Не е установено, че ацикловир е канцерогенен при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (използван за корекция на pH).

6.2 Несъвместимости



Поради риск от кристализация, това лекарство не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:

3 години.

След приготвяне:

Доказана е химичната и физична стабилност по време на употреба за разтворения продукт за 12 часа при 15°C – 25°C след разтваряне с вода за инжекции или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) .

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

След разреждане:

Доказана е химичната и физична стабилност по време на употреба за 12 часа (в посочените инфузионни разтвори, изброени в точка 6.6), когато се съхранява при 15°C – 25°C.

От микробиологична гледна точка Ацикловир Ромфарм 250 mg инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 12 часа при 15°C – 25°C.

Приготвените или приготвени и разредени разтвори не трябва да се съхраняват в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах, напълнен в прозрачен безцветен стъклен флакон тип I, затворен с тъмно сива, силиконизирана, бромобутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло полипропиленово отчупващо се капаче.

Опаковка: 1 флакон или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа

Когато се разрежда в съответствие с препоръчаните схеми, Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори и е стабилен за период до 12 часа при 15°C до 25°C:

- Разтвор на натриев хлорид (0,45% и 0,9%)
- Разтвор на натриев хлорид (0,18%) и глюкоза (4%)
- Разтвор на натриев хлорид (0,45%) и глюкоза (2,5%)
- Натриев лактат 0,9% разтвор (разтвор на Хартман).



Разтварянето и разреждането на ацикловир трябва да се извърши непосредствено преди приложение чрез интравенозна инфузия.

Приготвените разтвори, неизползвани напълно по време на едно приложение, **не трябва** да се използват повторно по време на последващи инжекции.

Приготвените разтвори са бистри и безцветни, без видими частици или утайка.

Разтворът не трябва да се използва, ако се появи помътняване или кристализация.

Разтворът не трябва да се съхранява в хладилник.

Как да се прилага

Разтворете съдържанието на всеки флакон (еквивалентен на 250 mg ацикловир) с 10 ml вода за инжекции или изотоничен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След разтваряне с вода за инжекции pH на разтвора е 10,6 – 11,6.

След разтваряне, разтворът може да се прилага интравенозно в продължение на **най-малко 1 час**, чрез инфузия с инфузионен сак след разреждане или с инфузионна помпа (перфузор).

Начини на приложение с инфузионен сак

Когато се прилага чрез инфузия от инфузионен сак, **приготвеният разтвор трябва да се разреди** с достатъчен обем разтворител, за да се получи **максимална концентрация на ацикловир от 5 mg/ml** инфузионен разтвор (вижте точки 4.4 и 4.8).

1) Разтваряне на съдържанието на флакона Aciclovir Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор

Разтворител за приготвяне	Вода за инжекции или изотоничен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
Обем на разтваряне	10 ml
Концентрация след разтваряне	25 mg/ml

2) Разреждане в инфузионния сак*

Максималната концентрация на ацикловир след разреждане	5 mg/ml
NB: Броят на саковете зависи от дозата (вижте примерите по-долу)	

3) Приложение с инфузионен сак

Време на инфузия	1 час минимум
------------------	---------------

* За възрастни се препоръчва използването на сакове за инфузия от 100 ml, дори ако получената концентрация, е много по-ниска от 5 mg/ml. По този начин, 100 ml инфузионен сак може да се използва за доза между 250 и 500 mg Ацикловир Ромфарм 250 mg, прах за инфузионен разтвор. Трябва да се използва втори сак за дози, по-големи от 500 mg и до 1000 mg.



При деца и новородени, за да има минимален инфузионен обем, се препоръчва да се изтеглят 4 ml от приготвения разтвор (съответстващи на доза от 100 mg ацикловир) и да се добавят към 20 ml разтворител.

Примерни препоръки :

○ При възрастни:

Доза ацикловир	Необходим брой флакони за разтваряне	Брой инфузионни сакове от 100 ml, които да се използват	Необходим обем, който да се вземе от приготвения разтвор	Концентрация на ацикловир, получена в инфузионния сак
Пример за доза 100 mg	1 флакон с 250 mg ацикловир	1	4 ml	1 mg/ml
Пример за доза 250 mg	1 флакон с 250 mg ацикловир	1	10 ml	2,5 mg/ml

За дози ≥ 500 mg се предпочита използването на флакони от 500 mg в допълнение към флакони от 250 mg, за да се адаптира оптимално необходимия брой флакони.

○ При новородени и кърмачета (до 3-месечна възраст):

Доза ацикловир	Необходим брой флакони за разтваряне	Брой инфузионни сакове от 20 ml, които да се използват	Необходимият обем, който да се вземе от приготвения разтвор	Концентрация на ацикловир, получена в инфузионния сак
Пример за доза 50 mg	1 флакон с 250 mg ацикловир	1	2 ml	2,5 mg/ml
Пример за доза 100 mg	1 флакон с 250 mg ацикловир	1	4 ml	5 mg/ml
Пример за доза 250 mg	1 флакон с 250 mg ацикловир	3	Например: 4 ml за инжектиране в първия инфузионен сак 4 ml за инжектиране във втория инфузионен сак 2 ml за инжектиране в третия инфузионен сак	5 mg/ml 5 mg/ml 2,5 mg/ml

Тези примерни таблици са дадени само за информация. Дозировката на Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор, обемът, който трябва да се изтегли от



инфузионния сак, както и обемът, който трябва да се изтегли от приготвения разтвор, трябва да се определят и адаптират за всеки отделен случай на базата на предписаната доза Ацикловир Ромфарм 250 mg, прах за инфузионен разтвор, като се внимава да не се надвиши максималната концентрация на ацикловир от 5 mg/ml , в сака.

Методи на приложение с инфузионна помпа (перфузор)

1) Разтваряне на съдържанието на флакона Ацикловир Ромфарм 250 mg прах за инфузионен разтвор	
Разтворител	Вода за инжекции или изотоничен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
Обем на разтваряне	10 ml
Концентрация след разтваряне	25 mg/ml
2) Приложение с помпа с перфузор	
<u>Продължителност на инфузията</u>	1 час минимум

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

