

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zovirax, 250 mg, liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat do sporządzenia roztworu do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zovirax, liofilizat do sporządzenia roztworu do infuzji, wskazany jest do stosowania:

- w leczeniu zakażeń wywołanych wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością oraz u pacjentów z prawidłową odpornością z ciężką postacią opryszczkowego zakażenia narządów płciowych;
- w zapobieganiu zakażeniom wywołanym wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością;
- w leczeniu zakażeń wywołanych wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*);
- w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu;
- w leczeniu zakażeń wywołanych wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: powolna infuzja dożylna podawana przez godzinę.

Zovirax podaje się dożylnie, zwykle przez 5 dni, jednak okres leczenia należy ustalać indywidualnie, zależnie od stanu pacjenta i reakcji na leczenie. Leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu trwa zwykle 10 dni. U noworodków leczenie opryszczkowego zakażenia skóry i błon śluzowych (obejmującego skórę, oczy, jamę ustną) trwa zwykle 14 dni, a leczenie postaci rozsianej lub zakażenia ośrodkowego układu nerwowego trwa 21 dni.

Okres zapobiegawczego stosowania produktu Zovirax zależy od czasu trwania zagrożenia zakażeniem.

Dawkowanie u dorosłych

W leczeniu zakażeń wirusem *Herpes simplex* (z wyjątkiem opryszczkowego zapalenia mózgu) oraz zakażeń wirusem *Varicella-zoster* produkt Zovirax podaje się dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 godzin, jeśli u pacjenta nie występują zaburzenia czynności nerek (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Pacjentom ze zmniejszoną odpornością, zakażonym wirusem *Varicella-zoster* oraz chorym na opryszczkowe zapalenie mózgu Zovirax podaje się dożylnie w dawce 10 mg/kg masy ciała co 8 godzin, jeśli czynność nerek jest prawidłowa (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Dawkowanie u dzieci

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat

Dawkę produktu Zovirax, podawaną dożylnie, oblicza się na podstawie powierzchni ciała.

Dzieciom w wieku od 3 miesięcy w leczeniu zakażeń wirusem *Herpes simplex* (z wyjątkiem opryszczkowego zapalenia mózgu) oraz wirusem *Varicella-zoster* Zovirax podaje się dożylnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała co 8 godzin, jeśli u pacjenta nie występują zaburzenia czynności nerek.

Dzieciom ze zmniejszoną odpornością, zakażonym wirusem *Varicella-zoster* oraz dzieciom chorym na opryszczkowe zapalenie mózgu Zovirax podaje się dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała co 8 godzin, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.

Dzieci w wieku do 3 miesięcy

Dawkę produktu Zovirax, podawaną dożylnie, u noworodków i niemowląt oblicza się na podstawie masy ciała.

W zalecanych schemacie dawkowania w leczeniu rozpoznanej lub podejrzewanej opryszczki noworodków - postaci rozsianej lub zakażenia ośrodkowego układu nerwowego - podaje się dożylnie 20 mg acyklowiru na kilogram masy ciała co 8 godzin przez 21 dni, a w leczeniu zakażenia ograniczonego do skóry i błon śluzowych - przez 14 dni.

U niemowląt i dzieci z zaburzeniami czynności nerek należy odpowiednio zmienić dawkę, w zależności od stopnia występujących zaburzeń (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek i odpowiednio dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt Zovirax u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobiera się z uwzględnieniem wartości klirensu kreatyniny określanego u dorosłych i młodzieży w ml/min, a u niemowląt i dzieci poniżej 13 lat – w ml/min/1,73m². Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie.

Dobieranie dawki u dorosłych i młodzieży

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
25 do 50 ml/min	Zalecana dawka 5 lub 10 mg/kg mc., podawana co 12 godzin.
10 do 25 ml/min	Zalecana dawka 5 lub 10 mg/kg mc., podawana co 24 godziny.
0 (bezmocz) do 10 ml/min	Pacjentom poddawany ciągłej dializie otrzewnowej zalecaną dawkę 5 lub 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny. Pacjentom poddawany hemodializie zalecaną dawkę 5 lub 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny oraz po dializach.

Dobieranie dawki u niemowląt i dzieci

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
25 do 50 ml/min/1,73 m ²	Zalecana dawka 250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc., podawana co 12 godzin.
10 do 25 ml/min/1,73 m ²	Zalecana dawka 250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc., podawana co 24 godziny
0 (bezmocz) do 10 ml/min/1,73 m ²	Pacjentom poddawany ciągłej dializie otrzewnowej zalecaną dawkę 250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc. należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny. Pacjentom poddawany hemodializie zalecaną dawkę 250 lub 500 mg/m ² pc. lub 20 mg/kg mc. należy zmniejszyć o połowę i podawać co 24 godziny oraz po dializach

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Zovirax nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na acyklowir lub walacyklowir, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania acyklowiru w postaci dożylniej lub dużych dawek doustnych i zapewnić pacjentowi właściwy stan nawodnienia organizmu, np. w przypadku leczenia półpaśca (4 g na dobę), aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

Dawki dożylne należy podawać w infuzji trwającej ponad jedną godzinę, aby uniknąć wytrącania się acyklowiru w nerkach. Należy unikać podawania acyklowiru w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek zwiększa się podczas stosowania innych leków nefrotoksycznych. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania dożylniej postaci acyklowiru jednocześnie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, toteż dawkę leku u osób z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę zaburzenia czynności nerek, toteż w tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i z tego względu obie te grupy należy uważnie obserwować. Zgłaszane dotąd objawy były zwykle przemijające i ustępowały po przerwaniu podawania leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów otrzymujących duże dawki acyklowiru w infuzji dożylniej (np. w opryszczkowym zapaleniu mózgu) należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów odwodnionych lub mających jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek.

Wartość pH gotowego roztworu do infuzji dożylniej produktu Zovirax wynosi ok. 11,0 i dlatego nie należy go podawać doustnie.

Długotrwałe lub wielokrotne stosowanie acyklowiru u pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością może spowodować wyselekcjonowanie szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem.

Produkt zawiera sód (w 1 fiolece znajduje się 26 mg, czyli około 1,13 milimola sodu).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalaný głównie w postaci niezmienionej, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Jakiegokolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru.

Należy zachować ostrożność podając Zovirax w infuzji dożylný razem z lekami, które współzawodniczą z acyklowirem o wydalenie, ze względu na możliwość zwiększenia się stężenia w osoczu jednego lub obu tych leków, lub ich metabolitów. Podczas jednoczesnego stosowania wykazano zwiększenie pola pod krzywą (AUC) acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach.

Jeśli lit stosuje się jednocześnie z dużymi dawkami acyklowiru podawanego dożylný, stężenie litu w osoczu należy ściśle kontrolować ze względu na ryzyko jego toksyczności.

Należy zachować także ostrożność (z monitorowaniem zmian w czynności nerek) podczas dożylnego podawania produktu Zovirax razem z lekami wpływającymi na czynność nerek (np. cyklosporyna, takrolimus).

Doświadczenie przeprowadzone z udziałem pięciu mężczyzn wykazało, że jednoczesne stosowanie acyklowiru i zwiększa o około 50% AUC podawanej ogólnie teofiliny. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z acyklowirem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W rejestrze ciąż u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać produktu Zovirax stwierdzono występowanie zaburzeń. Nie wykazano zwiększenia liczby wad wrodzonych wśród pacjentek narażonych na acyklowir w porównaniu do populacji ogólnej, a stwierdzone przypadki wad wrodzonych nie wykazywały cech umożliwiających potwierdzenie ich związku przyczynowego z leczeniem. W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne. W niestandardowych badaniach przeprowadzonych u samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści stosowania leku u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu.

Dane z badań toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę, stężenie acyklowiru w mleku kobiecym wynosiło od 60 do 410% stężenia leku mierzzonego w osoczu. Takie stężenie leku w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie leku przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg masy ciała. Dlatego należy zachować ostrożność podając lek kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru, na płodność u kobiet.

W badaniu z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu, którym podawano doustnie acyklowir w dawkach do 1 g na dobę przez okres do 6 miesięcy, nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość ludzkich plemników.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acyklowir do stosowania w infuzji dożylný używany jest zazwyczaj w leczeniu szpitalnym i informacja dotycząca zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie ma tu zwykle

zastosowania. Nie prowadzono badań dotyczących wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych są jedynie przybliżone. W większości przypadków nie było dostępnych danych, umożliwiających oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych, która może również zmieniać się w zależności od wskazań do leczenia.

Następujące zasady zostały przyjęte do sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często: $\geq 1/10$,
często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$,
rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$,
bardzo rzadko: $< 1/10\,000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie wskaźników hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby krwinek białych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: bóle głowy, zawroty głowy, pobudzenie, splątanie, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia wymowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Objawy te są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi sprzyjającymi czynnikami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: zapalenie żył.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty.
Bardzo rzadko: biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
Bardzo rzadko: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczka, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, pokrzywka, wysypka (w tym nadwrażliwość na światło).
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Obserwowano czasami nagłe zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów otrzymujących Zovirax dożylnie. Należy sądzić, że zależało to od maksymalnego stężenia leku

w osoczu i od stanu nawodnienia pacjenta. Aby tego uniknąć, leku nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, ale w powolnej infuzji dożylnej, trwającej ponad jedną godzinę.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, ból nerek.

Ból nerkowy może być związany z niewydolnością nerki (nerek).

Należy utrzymywać właściwy stan nawodnienia pacjenta. Zaburzenie czynności nerek zwykle szybko ustępuje po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. W wyjątkowych przypadkach może jednak dojść do ostrej niewydolności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: uczucie zmęczenia, gorączka, miejscowe reakcje zapalne.

Po nieuważnym podaniu produktu Zovirax w postaci roztworu do infuzji poza naczynie, obserwowano ciężkie miejscowe reakcje zapalne, czasami prowadzące do uszkodzeń skóry.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie acyklowiru podanego dożylnie powoduje zwiększenie w surowicy stężenia kreatyniny, we krwi – azotu mocznikowego i następnie niewydolność nerek. Opisywano także związane z przedawkowaniem objawy neurologiczne, w tym splątanie, omamy, pobudzenie drgawki i śpiączkę.

Postępowanie

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacząco zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi, dlatego też może być brana pod uwagę jako alternatywne postępowanie w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy.
ATC: J 05A B01.

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka herpeswirusów, takich jak: wirus *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2, wirus *Varicella-zoster* (VZV), wirus Epsteina-Barr (EBV) i wirus cytomegalii (CMV). W hodowlach komórkowych acyklowir wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe na HSV-1, stopniowo malejące w stosunku do HSV-2, VZV, EBV i CMV.

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze. W komórkach nie zakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie leku na komórki ssaków jest

niewielkie. Natomiast TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV, VZV i EBV, fosforyluje acyklowir do pochodnej monofosforanowej (analogu nukleozydu), która następnie ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, kolejno do dwufosforanu i trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru stanowi substrat dla wirusowej polimerazy DNA i jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, co w rezultacie powoduje zakończenie syntezy łańcucha DNA wirusa i hamuje jego replikację.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. Większość leku jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na udział wydzielania kanalikowego obok przesączania kłębuszkowego w wydalaniu leku przez nerki. Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, wydalana z moczem w ilości odpowiadającej ok. 10-15% podanej dawki.

Podanie 1 g probenecydu na 60 minut przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu zwiększa o 40%.

U dorosłych średnie stężenia maksymalne (C_{SSmaks}) po jednogodzinnej infuzji dożylniej acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μM (5,1 $\mu g/ml$), 43,6 μM (9,8 $\mu g/ml$) i 92 μM (20,7 $\mu g/ml$). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μM (0,5 $\mu g/ml$), 3,1 μM (0,7 $\mu g/ml$) i 10,2 μM (2,3 $\mu g/ml$).

Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych stężenia C_{SSmaks} i C_{SSmin} .

U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin w jednogodzinnej infuzji dożylniej, C_{SSmaks} wynosiło 61,2 μM (13,8 $\mu g/ml$), a C_{SSmin} – 10,1 μM (2,3 $\mu g/ml$). W oddzielnej grupie noworodków i niemowląt leczonych acyklowirem w dawkach 15 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin, występowało zbliżone zwiększenie stężeń, proporcjonalne do dawki, z C_{max} wynoszącym 83,5 μM (18,8 $\mu g/ml$), a C_{min} – 14,1 μM (3,2 $\mu g/ml$).

Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godziny.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania leku w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie leku w osoczu podczas dializy zmniejsza się o ok. 60%.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi ok. 50% stężenia w osoczu. Wiązanie acyklowiru z białkami osocza jest stosunkowo niewielkie (9-33%) i dlatego nie występują interakcje związane z konkurencyjnym wypieraniem przez inne leki acyklowiru z miejsca wiązania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* właściwości mutagennych acyklowiru wskazują, że nie stanowi on zagrożenia genetycznego dla człowieka.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru.

W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne.

W niestandardowych badaniach na samicach szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.

Acyklowir podany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie, wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, w większości przypadków przemijający po odstawieniu leku.

W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat w szklanej fiolce, 5 fiolek w pudełku tekturowym.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sporządzanie roztworu

Zovirax, liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań tak, aby uzyskać roztwór acyklowiru o stężeniu 25 mg/ml.

Produkt

Fiolka 250 mg

Objętość rozpuszczalnika

10 ml

Po obliczeniu dawki należy określić liczbę potrzebnych fiolek, a następnie dodać rozpuszczalnik do każdej z nich i delikatnie wstrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia się zawartości.

Sposób podawania

Wymaganą dawkę produktu Zovirax należy podawać w powolnej infuzji dożylniej przez co najmniej 60 min.

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu Zovirax można podawać za pomocą pompy infuzyjnej o regulowanej szybkości przepływu.

Przygotowany roztwór acyklowiru o stężeniu 25 mg/ml można dalej rozcieńczyć tak, by stężenie acyklowiru było nie większe, niż 5 mg/ml (0,5%), i podawać we wlewie kroplowym. W tym celu

odpowiednią objętość przygotowanego roztworu należy dodać do jednego z wymienionych poniżej płynów do infuzji i wstrząsając dokładnie wymieszać.

Noworodkom i dzieciom, którym nie należy dożylnie podawać zbyt dużej objętości płynów, zaleca się rozcieńczyć 4 ml roztworu o stężeniu 25 mg/ml (100 mg acyklowiru) w 20 ml płynu do infuzji.

Dorosłym zaleca się podawanie co najmniej 100 ml płynu infuzyjnego, nawet gdyby uzyskane w ten sposób stężenie acyklowiru było znacznie mniejsze od 0,5%. W celu podania dawek od 250 mg do 500 mg acyklowiru (10 do 20 ml przygotowanego roztworu) należy użyć 100 ml płynu do infuzji, a dawek od 500 mg do 1000 mg – 200 ml płynu do infuzji.

Roztwory produktu Zovirax, rozcieńczone zgodnie z zaleceniami następującymi płynami do infuzji, zachowują trwałość przez 12 godz. w temperaturze pokojowej (15°C-25°C):

- 0,45% lub 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do infuzji
- 0,45% roztwór chlorku sodu z 2,5% roztworem glukozy do infuzji
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do infuzji (roztwór Hartmanna).

Sporządzony zgodnie z zaleceniami roztwór acyklowiru do infuzji ma wartość pH około 11.

Produkt Zovirax nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Lek należy rozpuszczać i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki bezpośrednio przed podaniem, zaś niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Sporządzonego roztworu nie należy przechowywać w lodówce.

Nie stosować roztworu, w którym przed podaniem lub podczas wlewu pojawi się zmętnienie lub wytrąca się kryształki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2838

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.1986 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZNEGO