Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Virolex 250 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 250 mg aciklovira u obliku natrijeve soli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Virolex je bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcije virusom Herpes simplex:
- primarni genitalni herpes
- rekurentni genitalni herpes
- herpetični encefalitis i generalizirane infekcije
- mukokutani herpes u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- neonatalni herpes
- druge infekcije (eczema herpeticum, hepatitis, proktitis, ezofagitis, upala pluća)
- sprječavanje infekcija virusom *Herpes simplex*:
    - nakon presađivanja koštane srži ili bubrega, pri aplaziji koštane srži nakon liječenja citostaticima
    - rekurentni genitalni herpes (6 puta ili više na godinu)
    - česte opetovane infekcije u bolesnika s normalnim imunološkim odgovorom
    - infekcije u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom.

Infekcije virusom Varicella zoster:
- vodene kozice u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- teški ili prolongirani oblici vodenih kozica u bolesnika s normalnim imunološkim odgovorom
- komplikacije kod vodenih kozica koje su posljedica neposrednog djelovanja virusa *Varicella zoster*
- herpes zoster u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- komplikacije kod herpes zostera koje su posljedica neposrednog djelovanja virusa *Varicella zoster*
- herpes zoster ophtalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster (pojasasti osip), posebice u osoba starijih od 50 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
U liječenju aciklovirom vrlo je važno da bolesnik dobije lijek što prije, čim se uoče prvi znakovi bolesti (prodromalna faza).

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O

Infekcije	Doze za odrasle i djecu stariju od 12 godina	Doze za djecu od 3. mjeseca do 12. godine	Trajanje liječenja
Virusom *Herpes simplex**	5 mg/kg svakih 8 sati	250 mg/m^2 svakih 8 sati	5 dana
Encefalitis (HSV)	10 mg/kg svakih 8 sati	500 mg/m^2 svakih 8 sati	10 dana
Virusom *Varicella zoster* u bolesnika s normalnim imunološkim dogovorom*	5 mg/kg svakih 8 sati	250 mg/m^2 svakih 8 sati	7 dana
Virusom *Varicella zoster* u bolesnika s oslabljenim imunološkim dogovorom*	10 mg/kg svakih 8 sati	500 mg/m^2 svakih 8 sati	7 do 10 dana
Sprječavanje infekcija	250 mg/m^2 svakih 8 sati		

* pod uvjetom da funkcija bubrega nije oštećena (vidjeti Doziranje kod oštećene funkcije bubrega).

U pretilih bolesnika kojima je davana intravenska doza aciklovira na temelju njihove stvarne tjelesne mase, mogu se postići više koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.2). Pozornost stoga treba posvetiti smanjenju doze u pretilih bolesnika, a osobito u onih s oštećenjem funkcije bubrega ili u starijih osoba.

Doze za novorođenčad i dojenčad:
Doziranje aciklovir otopine za infuziju u novorođenčadi i dojenčadi u dobi do 3 mjeseca izračunava se na temelju tjelesne mase.
Preporučeni režim doziranja u dojenčadi liječenih zbog poznatog ili suspektnog neonatalnog herpesa je 20 mg aciklovira/kg tjelesne mase, primijenjen i.v. svakih 8 sati tijekom 21 dana za diseminiranu (proširenu) bolest i bolest središnjeg živčanog sustava ili 14 dana za bolest ograničenu na kožu i sluznice.
U dojenčadi i djece s oštećenom funkcijom bubrega treba pravilno modificirati dozu, prema stupnju oštećenja (vidjeti Liječenje bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega).

Liječenje infekcija i infekcija s neonatalnim *Herpes simplex* virusom obično traje 14 dana kod mukokutanih infekcija (koža-oko-usta) i 21 dan kod diseminirane (proširene) bolesti ili bolesti središnjeg živčanog sustava.

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega:
Savjetuje se oprez kod primjene aciklovir otopine za infuziju bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju.
Prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega temelji se na klirensu kreatinina, u jedinicama od ml/min za odrasle i adolescente i u jedinicama od ml/min/1,73m^2 za dojenčad i djecu mlađu od 13 godina.

Za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom vrijedi doziranje prema sljedećoj shemi:

Prilagodbe doziranja u odraslih i adolescenata:

Klirens kreatinina	Doziranje
25 do 50 ml/min (0,41 do 0,83 ml/s)	uobičajena doza (5 ili 10 mg/kg tjelesne mase) svakih 12 sati
10 do 25 ml/min (0,16 do 0,41 ml/s)	uobičajena doza (5 ili 10 mg/kg tjelesne mase) svaka 24 sata
0 do 10 ml/min (0 do 0,16 ml/s)	U bolesnika koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) gore preporučenu dozu (5 ili 10 mg/kg tjelesne mase) treba prepoloviti i primjenjivati svaka 24 sata. U bolesnika koji su na hemodijalizi pola uobičajene doze (5 ili 10 mg/kg tjelesne mase) svakih 24 sata i odmah nakon dijalize

HALMED
21 - 12 - 2015
ODOBRENO

Prilagodbe doziranja u dojenčadi i djece:

Klirens kreatinina	Doziranje
25 do 50 ml/min/1,73 m^2	Gornju preporučenu dozu (250 ili 500 mg/m^2 površine tijela ili 20 mg/kg tjelesne mase) treba davati svakih 12 sati.
10 do 25 ml/min /1,73 m^2	Gornju preporučenu dozu (250 ili 500 mg/m^2 površine tijela ili 20 mg/kg tjelesne mase) treba davati svaka 24 sata.
0 do 10 ml/min /1,73 m^2	U bolesnika koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) gore preporučenu dozu (250 ili 500 mg/m^2 površine tijela ili 20 mg/kg tjelesne mase) treba prepoloviti i primjenjivati svaka 24 sata. U bolesnika koji su na hemodijalizi gore preporučenu dozu (250 ili 500 mg/m^2 površine tijela ili 20 mg/kg tjelesne mase) treba prepoloviti i primjenjivati svaka 24 sata i odmah nakon dijalize.

Doziranje u starijih:
U starijih bolesnika mora se uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega te je u skladu s time potrebno prilagoditi doziranje (vidjeti Doziranje kod oštećene funkcije bubrega).
Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju.
U starijih bolesnika neophodan je poseban oprez i nadziranje klirensa kreatinina.

Način primjene
Injekcije za infuzije: aciklovir se daje intravenski uvijek polako, infuzija mora trajati najmanje jedan sat.

4.3 Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na aciklovir ili valaciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju u bolesnika koji primaju infuziju ili visoke oralne doze aciklovira.

Intravenski primijenjene doze moraju se davati infuzijom tijekom jednog sata zbog izbjegavanja precipitacije aciklovira u bubregu; brza injekcija ili injekcija bolusa mora se izbjegavati.

Rizik oštećenja funkcije bubrega povećava se primjenom uz druge nefrotoksične lijekove. Oprez je potreban i pri istodobnoj primjeni aciklovira i nefrotoksičnih ili neurotoksičnih lijekova.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te u starijih bolesnika:
Aciklovir se eliminira renalnim klirensom, stoga se doza mora smanjiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Stariji bolesnici vjerojatno će imati smanjenu funkciju bubrega, stoga se mora razmotriti potreba za smanjenjem doze u ovoj skupini bolesnika. I stariji bolesnici i bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega imaju povećan rizik od razvijanja neuroloških nuspojava i mora ih se pomno pratiti zbog dokaza ovih učinaka. U zabilježenim slučajevima, ove reakcije bile su općenito reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8)

Produženi ili ponovljeni ciklusi uzimanja aciklovira u teško imunokompromitiranih pojedinaca mogu rezultirati selekcijom virusnih sojeva s smanjenom osjetljivošću, koji možda neće reagirati na nastavak liječenja aciklovirom (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji primaju i.v. aciklovir zbog infuzije viših doza (npr. za herpes encefalitis), posebno treba obratiti pažnju na funkciju bubrega, osobito kada su bolesnici dehidrirani ili imaju bilo kakvo oštećenje funkcije bubrega.

Rekonstituirani i.v. aciklovir za infuziju ima pH od približno 11,0 i ne smije se primijeniti kroz usta.

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O

Ovaj lijek sadrži 1,01 mmol (23,3 mg) natrija u bočici. O tomu treba voditi računa u bolesnika ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir se primarno eliminira nepromijenjen u urinu putem aktivne bubrežne tubularne sekrecije. Svi lijekovi koji se istodobno primjenjuju, a natječu se s ovim mehanizmom, mogu povećati koncentracije aciklovira u plazmi.
Probenecid i **cimetidin** povećavaju AUC aciklovira pomoću ovog mehanizma te smanjuju renalni klirens aciklovira. Međutim, nije potrebna nikakva prilagodba doziranja zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira.

U bolesnika koji primaju i.v. aciklovir, potreban je oprez tijekom istodobne primjene aciklovira s lijekovima koji se natječu s aciklovirom za eliminaciju, zbog mogućeg povećanja razina u plazmi jednog ili oba lijeka ili njihovih metabolita.
Porast AUC aciklovira u plazmi te neaktivnog metabolita **mikofenolat mofetila**, imunosupresora koji se primjenjuje u bolesnika nakon transplantacije, dokazani su kod istodobne primjene lijekova.

Ako se **litij** primjenjuje istodobno s visokom dozom i.v. aciklovira, koncentracije litija u serumu moraju se pažljivo pratiti zbog rizika od toksičnosti litija.

Potreban je oprez (s praćenjem promjena funkcije bubrega) ako se intravenski aciklovir primjenjuje istodobno s lijekovima koji utječu na druge aspekte fiziologije bubrega (npr. **ciklosporin**, **takrolimus**).

Eksperimentalno ispitivanje na pet muških ispitanika ukazuje na to da istodobna terapija s aciklovirom povećava AUC ukupno primijenjenog **teofilina** za približno 50%. Preporučuje se mjeriti koncentracije u plazmi nakon istodobne terapije s aciklovirom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primjena aciklovira smije se razmotriti samo kada moguća korist nadilazi moguće nepoznate rizike. Postmarketinški registar trudnoća zabilježio je rezultate trudnoća u žena izloženih bilo kojoj formulaciji aciklovira. Nalazi registra nisu pokazali porast broja defekata među ispitanicama izloženim aciklovirU u usporedbi s općom populacijom, a zapaženi defekti nisu pokazali jednoznačnost ili dosljednost koji bi ukazivali na zajednički uzrok.
Sistemska primjena aciklovira u međunarodno prihvaćenim standardnim ispitivanjima nije uzrokovala embriotoksične ili teratogene učinke u kunića, štakora ili miševa. U nestandardnom ispitivanju na štakorima, zabilježene su abnormalnosti fetusa, ali samo nakon visokih subkutanih doza koje uzrokuju toksičnost na majku. da je nastala maternalna toksičnost. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan.

Dojenje
Nakon oralne primjene 200 mg aciklovira pet puta na dan, aciklovir je uočen u majčinom mlijeku u koncentracijama u rasponu od 0,6 do 4,1 puta većima od odgovarajućih razina u plazmi. Ove razine mogu izložiti dojenčad aciklovirU u dozama do 0,3 mg/kg/dan. Stoga se savjetuje oprez ako se aciklovir primjenjuje u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Intravenski aciklovir za infuziju općenito se primjenjuje u bolničkoj populaciji bolesnika, a informacije o sposobnosti upravljanja vozilima i radu na strojevima obično nisu od važnosti. Nema ispitivanja učinka aciklovira na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

HALMED
21 - 12 - 2015
ODOBRENO

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način:
- Vrlo često (≥1/10)
- Često (≥1/100 i <1/10)
- Manje često (≥1/1000 i <1/100)
- Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
- Vrlo rijetko (<1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava		sniženje hematoloških pokazatelja (anemija, trombocitopenija, leukopenija)		
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksija	angioedem
Psihijatrijski poremećaji				agitacija, konfuzija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolencija, koma*
Poremećaji živčanog sustava				glavobolja, omaglica, tremor, ataksija, dizartrija, konvulzije, encefalopatija, koma*
Poremećaji krvožilnog sustava	flebitis			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje			proljev, abdominalni bolovi
Poremećaji jetre i žuči	reverzibilni porast jetrenih enzima			reverzibilan porast bilirubina, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, urtikarija osip, (uključujući fotoosjetljivost)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			porast uree i kreatinina u krvi**	bubrežni poremećaj, akutno zatajenje bubrega, renalna bol**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu				umor, vrućica, lokalne upalne reakcije ***

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O

primjene				

* Gornji su događaji općenito reverzibilni te obično zabilježeni u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili drugim predisponirajućim faktorima (vidjeti dio 4.4).
** Vjeruje se da je brzi porast razina uree i kreatinina u krvi povezan s vršnim razinama u plazmi i stanjem hidracije bolesnika. Kako bi se izbjegao ovaj učinak, lijek se ne smije dati u obliku intravenske bolus injekcije, već putem polagane infuzije u trajanju od jednog sata.
Ukoliko se tijekom liječenja aciklovirom bubrežna funkcija pogorša, bolesnika treba hidrirati ili smanjiti dozu, a ponekad i prestati s davanjem aciklovira.
Progresija do akutnog zatajenja bubrega, međutim, može se javiti u iznimnim slučajevima.
Renalna bol može se povezati sa zatajenjem bubrega.
*** Teške lokalne upalne reakcije koje ponekad dovode do raspadanja kože pojavile su se kada se i.v. aciklovir za infuziju nehotice infundirao u ekstracelularna tkiva.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi
Predoziranje i.v. aciklovirom rezultiralo je povećanim vrijednostima kreatinina u serumu, dušika iz uree u krvi i posljedičnim zatajenjem bubrega. Neurološki učinci uključujući konfuziju, halucinacije, agitaciju, napadaje i komu opisani su vezano uz predoziranje.

Liječenje
Bolesnike se mora pažljivo pratiti na znakove toksičnosti. Hemodijaliza znatno povećava uklanjanje aciklovira iz krvi te se stoga može smatrati opcijom liječenja u slučaju simptoma predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcije, Antivirotici s direktnim djelovanjem
ATK oznaka: J05AB01

Mehanizam djelovanja
Aciklovir je protuvirusna ljekovita djelatna tvar koja djeluje lokalno i sustavno. Djeluje virustatski i djelotvoran je protiv virusa *Herpes simplex* tipa 1 i tipa 2 (HSV-1 i HSV-2) te virusa *Varicella zoster* (VZV).
U stanici zaraženoj herpesvirusom, aciklovir fosforilacijom prelazi u aciklovir monofosfat. Reakciju katalizira enzim timidin kinaza, koju virus kodira mnogo bolje nego što se timidin kinaza kodira u neinficiranim stanicama. Stanične kinaze zatim fosforiliraju aciklovir monofosfat u difosfat i trifosfat. Aciklovir trifosfat je aktivni oblik i djeluje kao inhibitor i kao supstrat za virusnu deoksiribonukleinsku polimerazu.
Sprječava sintezu virusne deoksiribonukleinske kiseline i pritom ne utječe na normalne stanične procese.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Biološko poluvrijeme u odrasle osobe s normalnim bubrežnim radom nakon intravenskog davanja iznosi 2,9 sati.

HALMED
21 - 12 - 2015
ODOBRENO

Distribucija
Dobro prelazi u sva tjelesna tkiva, organe i tjelesne tekućine: u mozak, bubrege, pluća, jetru, mišiće, slezenu, maternicu, sluznicu rodnice, izlučine rodnice, u cerebrospinalnu tekućinu te herpesnu vezikularnu tekućinu. Na bjelančevine u plazmi veže se jedva 15,4% aciklovira.

Biotransformacija
Aciklovir nije podvrgnut presustavnom metabolizmu.

Eliminacija
U zdravih ljudi aciklovir se izlučuje pretežno nepromijenjen, urinom preko bubrega (oko 80%); glavni procesi uklanjanja su tubularna sekrecija i glomerularna filtracija. U obliku karboksimetoksimetilgvanina, koji nastaje prethodnom metaboličkom pretvorbom aciklovira, izlučuje se 8,5 do 14%, a pri smanjenom bubrežnom radu u tom je obliku gotovo sva ljekovita djelatna tvar. Manje od 2% nalazi se i u stolici, te zanemarivo male količine u izdahnutom CO_2.
Farmakokinetika aciklovira u djece starije od 2 godine slična je farmakokinetici djelatne tvari u odraslih.

Pedijatrijska populacijaU novorođenčadi (u dobi od 0 do 3 mjeseca) liječene dozama od 10 mg/kg primijenjenih putem infuzije tijekom razdoblja od jednog sata svakih 8 sati, utvrđen je C^{ss}max od 61,2 mikromola (13,8 mikrograma/ml) te C^{ss}min od 10,1 mikromola (2,3 mikrograma/ml). Zasebna skupina novorođenčadi liječena s 15 mg/kg svakih 8 sati pokazala je proporcionalna povećanja prosječne doze s Cmax od 83,5 mikromola (18,8 mikrograma/ml) te Cmin od 14,1 mikromola (3,2 mikrograma/ml).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost
LD_{50} vrijednosti u štakora nakon oralnog davanja bile su veće od 20 000 mg/kg tjelesne mase, nakon intravenskog davanja su veće od 600 mg/kg tjelesne mase, a nakon intraperitonealne aplikacije iznose 1210 do 1305 mg/kg tjelesne mase. Za miševe su te vrijednosti nešto niže: nakon oralnog davanja su veće od 10 000 mg/kg tjelesne mase, nakon intravenskog davanja iznose 405 mg/kg tjelesne mase, a nakon intraperitonealne aplikacije 999 do 1454 mg/kg tjelesne mase.

Toksičnost ponovljenih doza
Studije subakutne toksičnosti u miševa koji su oralno primali doze od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase nisu pokazale znakove toksičnosti. U štakora se pri davanju doza od 20, 40 i 80 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan brzom intravenskom injekcijom kroz 3 tjedna pojavila opstruktivna nefropatija. Doze od 5 i 10 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan nisu imale tog učinka. Oštećenja bubrega u štakora, uzrokovana kristalima ljekovite djelatne tvari koji su nastali precipitacijom aciklovira u renalnim tubulima, bila su reverzibilna i nestala su nakon 2 tjedna; ljekovita djelatna tvar bila je aplicirana brzom intravenskom injekcijom. Psi pasmine beagle jedan su mjesec brzom intravenskom injekcijom primali doze od 10, 20, 25, 50 i 100 mg aciklovira/kg tjelesne mase 2 puta na dan. Psi koji su primali doze od 100 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan, uginuli su osmi dan liječenja, a psi kojima su bile davane doze od 50 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan, uginuli su nakon 21 do 31 dan liječenja. Klinički znakovi toksičnosti bili su brojni i proizlazili su osobito iz morfoloških i funkcionalnih promjena: hipoplazija sluznice jednjaka i probavnog trakta te limfatičnog tkiva i koštane srži. Ciljni organ oštećenja u dozama od 20 i 25 mg/kg tjelesne mase 2 puta na dan bili su bubrezi. Znakovi oštećenja bubrega bili su poglavito nakupljanje vode u samim bubrezima i smanjena sposobnost bubrega za koncentriranje mokraće (hipostenurija). U pasa koji su intravenski primali doze od 10 mg aciklovira/kg tjelesne mase 2 puta na dan, promjena nije bilo.

Reproduktivna i razvojna toksičnost
Sondom unesene doze od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan dvjema generacijama F0 miševa u studiji fertilnosti, nisu uzrokovale nuspojave; dio populacije miševa bio je uključen u istraživanje mogućih teratogenih učinaka, a preostali dio u opažanje postnatalnog razvoja uključujući moguće nenormalne smetnje ponašanja. Pokazalo se da aciklovir nije embriotoksičan i ne uzrokuje fetalne malformacije, ukoliko je ljekovita djelatna tvar u dozama od 12, 25 i 50 mg/kg tjelesne mase

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O

na dan bila aplicirana subakutno gravidnim ženkama miševa i štakora u najvažnijem razdoblju organogeneze. Aciklovir, injiciran novorođenim štakorima supkutano u dozama od 5, 20 i 80 mg/kg tjelesne mase na dan, 19 dana neprekidno, samo je kod najvećih doza uzrokovao bitno smanjenje tjelesne mase. Kod tih je doza bilo moguće opaziti i blage lezije bubrega; drugih neželjenih učinaka na ostale organske sustave nije bilo. Različita pretklinička toksikološka istraživanja pokazala su da aciklovir ne uzrokuje nenormalnosti u razvoju sisavaca.

Kancerogenost
Dozama od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase, unesenim sondom štakorima i miševima, nije izazvana karcinogenost. *In vitro* istraživanja staničnih transformacija dala su ponešto nejasne rezultate jer su vrlo visoke doze aciklovira očite promjene uzrokovale samo na jednom sustavu.

Genotoksičnost
Neke studije akutne toksičnosti na životinjama pokazale su da aciklovir može biti mutagen u vrlo visokim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Voda za injekcije u kojoj se otapa Virolex prašak ne smije sadržavati konzervanse (benzilni alkohol ili parabene) jer može doći do precipitacije.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Pripremljena infuzijska otopina stabilna je 12 sati pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica, gumeni zatvarač, aluminijski zatvarač: 5 staklenih bočica sa po 250 mg liofilizata, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Sadržaj bočice otopi se u 10 ml vode za injekcije ili fiziološke otopine. Tako pripravljeni lijek moguće je davati infuzijskom pumpom. Za intravensku infuziju razrjeđuje se s još najmanje 50 ml infuzijske tekućine. Sadržaj dviju bočica pomiješa se s 100 ml infuzijske tekućine. Ukoliko je potrebna veća doza od 500 mg treba dodati primjerenu količinu infuzijske tekućine.
Za djecu u kojih doze mogu biti 100 mg ili manje, infuzija se priprema tako da se sadržaj najprije otopi u 10 ml vode za injekcije ili fiziološke otopine, a zatim se primjerena doza primiješa u infuzijsku tekućinu u omjeru 1:5 (npr. 4 ml u 20 ml).
Prašak za otopinu za infuziju treba otopiti i razrjeđivati neposredno prije uporabe, pod aseptičkim uvjetima. Budući da staklena bočica ne sadrži konzervans, neupotrijebljeni ostatak valja odbaciti.
Pripremljena infuzijska otopina stabilna je 12 sati na temperaturi od 15 °C do 25 °C. Prije uporabe

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O

treba je dobro protresti. Otopina se ne čuva u hladnjaku. Postane li mutna ili kristalizira, treba je baciti. Za infuzijsku tekućinu može se koristiti fiziološka otopina ili Ringerova laktatna otopina. Voda za injekcije ne smije sadržavati konzervanse (benzilni alkohol ili parabene).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-538190095

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.05.1994.
Datum posljednje obnove: 21. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2015.

H A L M E D
21 - 12 - 2015
O D O B R E N O