

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aciklovir Accord 200 mg tablete

Aciklovir Accord 400 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg aciklovira.

Jedna tableta sadrži 400 mg aciklovira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Aciklovir Accord 200 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete sa zaobljenim rubom. Utisnuta oznaka „LG1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Aciklovir Accord 400 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete sa zaobljenim rubom. Utisnuta oznaka „LG“ iznad i broj „2“ ispod ureza na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aciklovir je indiciran za liječenje infekcija kože i sluznica uzrokovanih virusom *Herpes simplex*, uključujući primarni i rekurentni genitalni herpes (izuzev infekcija virusom *Herpes simplex* u novorođenčadi i teških infekcija virusom *Herpes simplex* u imunokompromitirane djece).

Aciklovir je indiciran za supresiju rekurentnih infekcija (sprječavanje vraćanja infekcije) uzrokovanih virusom *Herpes simplex* u imunokompetentnih bolesnika.

Aciklovir je indiciran za prevenciju infekcija uzrokovanih virusom *Herpes simplex* u imunokompromitiranih bolesnika.

Aciklovir je indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih virusom *Varicella zoster* (vodene kozice) i virusom *Herpes zoster* (zoster).

4.2 Doziranje i način primjene

LIJEČENJE INFEKCIJA VIRUSOM *HERPES SIMPLEX*

- **Odrasli**

Aciklovir u dozi od 200 mg obično se primjenjuje pet puta dnevno u razmacima od približno 4 sata, uz preskakanje noćne doze. Liječenje obično treba trajati pet dana, ali se razdoblje liječenja mora produžiti kod teških primarnih infekcija.

Doza se može udvostručiti na 400 mg u teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži) ili u bolesnika s poremećajem apsorpcije u crijevima. Također se može razmotriti intravenska primjena.

Radi postizanja najboljih rezultata liječenja, aciklovir treba početi primjenjivati što prije nakon pojave simptoma.

- **Pedijatrijska populacija**

Za liječenje infekcija virusom *Herpes simplex* djeci u dobi od 2 i više godina treba primijeniti doze za odrasle, a djeci mlađoj od 2 godine treba primijeniti doze koje odgovaraju polovici doza za odrasle.

Intravenska primjena aciklovira preporučuje se za liječenje infekcija herpesom u novorođenčadi.

- **Stariji bolesnici**

U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i shodno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“).

U starijih bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

- **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega**

Aciklovir se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Preporučene peroralne doze ne dovode do akumulacije aciklovira u količinama većim od onih koje su određene kao sigurne za intravensku infuziju za liječenje infekcija virusom *Herpes simplex* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/minuta) preporučuje se prilagodba doze na 200 mg aciklovira dvaput dnevno.

SUPRESIJA INFEKCIJA VIRUSOM *HERPES SIMPLEX* U IMUNOKOMPETENTNIH BOLESNIKA

- **Odrasli**

Aciklovir u dozi od 200 mg treba primjenjivati u razmacima od 6 sati za supresiju infekcija virusom *Herpes simplex* u osoba s normalnom funkcijom imunološkog sustava.

U mnogih bolesnika dovoljna je primjena 400 mg aciklovira dvaput dnevno.

Može biti djelotvorna titracija doze na 200 mg aciklovira u razmacima od 8 sati ili dvaput dnevno.

U nekih bolesnika može doći čak i do pogoršanja infekcije pri ukupnoj dnevnoj dozi od 800 mg aciklovira.

Liječenje se mora redovito prekidati, svakih 6 do 12 mjeseci, kako bi se provjerilo jesu li prisutne promjene u uobičajenom tijeku bolesti.

- **Pedijatrijska populacija**

Nisu dostupni konkretni podaci o supresiji infekcija virusom *Herpes simplex* u djece s normalnom funkcijom imunološkog sustava.

- **Stariji bolesnici**

U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i shodno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“).

U starijih bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

- **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega**

Aciklovir se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Preporučene peroralne doze ne dovode do akumulacije aciklovira u količinama većim od onih koje su određene kao sigurne za intravensku infuziju za prevenciju infekcija virusom *Herpes simplex* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/minuta) preporučuje se prilagodba doze na 200 mg aciklovira dvaput dnevno.

PREVENCIJA INFEKCIJA VIRUSOM *HERPES SIMPLEX* U IMUNOKOMPROMITIRANIH BOLESNIKA

- **Odrasli**

Uobičajena doza za prevenciju infekcija virusom *Herpes simplex* u imunokompromitiranih bolesnika iznosi 200 mg lijeka Aciklovir Accord u razmacima od 6 sati.

Doza se može udvostručiti na 400 mg aciklovira u teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži) ili u bolesnika s poremećajem apsorpcije u crijevima. Također se može razmotriti intravenska primjena.

Duljina preventivne primjene ovisi o duljini razdoblja izloženosti riziku.

- **Pedijatrijska populacija**

U imunokompromitirane djece u dobi od 2 godine treba primjenjivati doze za odrasle za prevenciju infekcija virusom *Herpes simplex*. U djece mlađe od 2 godine treba primjenjivati polovicu doze za odrasle.

- **Stariji bolesnici**

U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i shodno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“).

U starijih bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

- **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega**

Aciklovir se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Preporučene peroralne doze ne dovode do akumulacije aciklovira u količinama većim od onih koje su određene kao sigurne za intravensku infuziju za prevenciju infekcija virusom *Herpes simplex* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/minuta) preporučuje se prilagodba doze na 200 mg aciklovira dvaput dnevno.

LIJEČENJE INFEKCIJA VIRUSOM *VARICELLA ZOSTER* I *HERPES ZOSTER*

• Odrasli

Doza koja se primjenjuje za liječenje infekcija virusom *Varicella zoster* i *Herpes zoster* iznosi 800 mg aciklovira, 5 puta dnevno, u razmacima od približno 4 sata, uz preskakanje noćne doze. Liječenje treba trajati 7 dana.

Intravensku primjenu treba razmotriti u teško imunokompromitiranih bolesnika (npr. nakon transplantacije koštane srži) ili u bolesnika s poremećajem apsorpcije u crijevima.

Radi postizanja najboljih rezultata liječenja, aciklovir treba početi primjenjivati što prije nakon pojave simptoma.

• Pedijatrijska populacija

Liječenje infekcija virusom *Varicella zoster* u djece:

6 godina i više	800 mg aciklovira svakih 6 sati
od 2 do < 6 godina	400 mg aciklovira svakih 6 sati
Ispod 2 godine	200 mg aciklovira svakih 6 sati

Može se utvrditi preciznija doza od 20 mg aciklovira po kg tjelesne težine, do maksimalno 800 mg svakih 6 sati. Liječenje treba trajati 5 dana.

Bolesnici koji imaju poteškoća s gutanjem tableta mogu ih otopiti u najmanje 50 ml vode, promiješati i popiti.

Nisu dostupni podaci o liječenju infekcija virusom *Herpes zoster* u imunokompetentne djece.

Za liječenje infekcija herpesa u novorođenčadi preporučuje se intravenska primjena aciklovira.

• Stariji bolesnici

U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i shodno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“).

U starijih bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

• Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Aciklovir se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Za liječenje infekcija virusom *Varicella zoster* i *Herpes zoster* u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) preporučuje se prilagodba doze na 800 mg aciklovira dvaput dnevno, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 10 do 25 ml/min) na 800 mg u razmacima od 8 sati.

LIJEČENJE BOLESNIKA SA SIMPTOMIMA TEŠKE IMUNODEFICIJENCIJE

• Odrasli

Prilikom liječenja bolesnika sa simptomima teške imunodeficijencije treba primjenjivati dozu od 800 mg aciklovira u razmacima od 6 sati.

Osobe koje trebaju primiti transplantaciju koštane srži obično trebaju primiti aciklovir intravenskim putem do mjesec dana prije transplantacije.

U kliničkim ispitivanjima liječenje bolesnika nakon transplantacije koštane srži trajalo je 6 mjeseci (od 1 do 7 mjeseci nakon transplantacije). U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s uznapredovalim stadijem HIV-a liječenje je trajalo 12 mjeseci, ali bi kod tih bolesnika dulje liječenje vjerojatno imalo pozitivan utjecaj.

• Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci o liječenju djece s teškim poremećajima imunološkog sustava pokazuju da djeca starija od 2 godine mogu primiti dozu za odrasle bolesnike.

• Stariji bolesnici

U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i shodno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“).

U starijih bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

• Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Aciklovir se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Za liječenje infekcija virusom *Varicella zoster* i *Herpes zoster* u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) preporučuje se prilagodba doze na 800 mg aciklovira dvaput dnevno, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 10 do 25 ml/min) na 800 mg u razmacima od 8 sati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, valaciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika koji primaju visoke peroralne doze aciklovira važno je osigurati odgovarajuću hidraciju.

Rizik od oštećenja funkcije bubrega povećava se u slučaju primjene drugih nefrotoksičnih lijekova.

Primjena lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i starijih bolesnika:

Aciklovir se eliminira bubrežnim klirensom te stoga dozu treba smanjiti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). U starijih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega, stoga se treba razmotriti smanjenje doze u ovoj skupini bolesnika. Povećan rizik od razvoja štetnih neuroloških učinaka prisutan je u starijih bolesnika i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te stoga ove bolesnike treba pomno nadzirati na pojavu takvih štetnih učinaka. Ove su reakcije uglavnom bile reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s teškom imunokompromitacijom, produljeno ili ponavljano liječenje aciklovirom može dovesti do selekcije sojeva virusa sa smanjenom osjetljivošću, koji možda neće reagirati na nastavak liječenja aciklovirom (vidjeti dio 5.1).

U slučaju produljenog liječenja indicirane su kontrole krvne slike, jetre i bubrega.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir se prvenstveno eliminira u nepromijenjenom obliku u urinu putem renalnih tubula. Istodobna primjena lijekova koji se eliminiraju istim mehanizmom može dovesti do povećanja razina aciklovira u plazmi.

Probenecid i cimetidin povećavaju vrijednost AUC za aciklovir putem ovog mehanizma te smanjuju njegov bubrežni klirens. Pokazano je da je vrijednost AUC za aciklovir i AUC za neaktivni metabolit **mofetilmikofenolat**, imunosupresivni lijek koji se primjenjuje u bolesnika nakon transplantacije, bila povećana nakon istodobne primjene. Međutim, nije potrebna prilagodba doze zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira.

Eksperimentalno ispitivanje na pet muškaraca pokazalo je da istodobno liječenje aciklovirom povećava vrijednost AUC za sistemski **teofilin** za približno 50%. Preporučuje se mjeriti koncentracije u plazmi nakon istodobne terapije aciklovirom.

Aciklovir može sniziti koncentracije natrijevog valproata i fentoina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu aciklovira tijekom trudnoće treba razmotriti samo ako potencijalna korist za majku nadmašuju potencijalne nepoznate rizike za plod.

Registar trudnoća za aciklovir bilježi utjecaj na trudnoću u žena koje su primale bilo koji farmaceutski oblik aciklovira. Rezultati zabilježeni u registru ne ukazuju na povećanje broja urođenih mana u novorođenčadi čije su majke primale aciklovir u usporedbi s općom populacijom; nijedna od urođenih mana nije bila jedinstvena niti je pokazivala dosljedan obrazac koji bi ukazivao na zajednički uzrok. Sistemska primjena aciklovira u međunarodno priznatim ispitivanjima nije uzrokovala embriotoksične ni teratogene učinke u kunića, štakora ili miševa. Fetalne abnormalnosti primijećene su na nestandardnim testovima u štakora, ali samo pri visokim potkožnim dozama koje su dovele do toksičnosti u majke. Nije jasan klinički značaj ovih rezultata.

Nema podataka o učincima aciklovira na plodnost u žena.

Dojenje

Nakon peroralne primjene 200 mg aciklovira pet puta na dan, aciklovir se izlučuje u majčinom mlijeku u koncentracijama od 0,6 do 4,1 puta većim od onih u plazmi. Ove razine mogu izložiti dojenčad acikloviru u dozama do 0,3 mg/kg/dan. Stoga Aciklovir Accord treba primjenjivati u dojlja samo u opravdanim slučajevima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom procjene bolesnikovih sposobnosti za upravljanje vozilima ili rada sa strojevima, potrebno je imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava aciklovira. Nisu provedena ispitivanja utjecaja aciklovira na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Štetni učinak na takve aktivnosti ne može se predvidjeti iz farmakologije djelatne tvari.

4.8 Nuspojave

Kategorije učestalosti nuspojava navedenih u nastavku služe samo kao smjernice, jer nisu dostupni podaci za izračun učestalosti za većinu nuspojava. Nadalje, incidencija nuspojava može varirati ovisno o indikaciji.

Za klasifikaciju nuspojava korištene su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: anemija, leukocitopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: anafilaksija

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, omaglica

Vrlo rijetko: agitacija, konfuzija, tremor, ataksija, dizartrija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolencija, encefalopatija, koma

Navedeni su simptomi obično reverzibilni i obično su zabilježeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili drugim predisponirajućim čimbenicima (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u abdomenu

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: reverzibilni porast bilirubina i jetrenih enzima

Vrlo rijetko: hepatitis i žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: svrbež, urtikarija (uključujući reakciju fotoosjetljivosti)

Manje često: urtikarija, ubrzani gubitak kose

Ubrzani gubitak kose povezan je sa širokim spektrom poremećaja i lijekova. Nije jasno postoji li izravna veza između liječenja aciklovirom.

Rijetko: angioedem

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: porast razina ureje i kreatinina u krvi

Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, bol u bubrezima

Bol u bubrezima može biti povezana sa zatajenjem bubrega.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, vrućica

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Aciklovir se samo djelomično apsorbira u probavnom sustavu. Obično nisu prijavljeni toksični simptomi nakon pojedinačne doze od 20 g aciklovira. Poremećaji probavnog sustava, npr. mučnina i povraćanje, te neurološki učinci, npr. glavobolja i konfuzija, prijavljeni su nakon nehotičnog, ponovljenog peroralnog predoziranja aciklovirom tijekom više dana.

Predoziranje i.v. primijenjenim aciklovirom dovelo je do povišenih vrijednosti serumskog kreatinina, serumске ureje i posljedičnog oštećenja funkcije bubrega. Neurološki simptomi uključujući konfuziju, halucinacije, agitaciju, napadaje i komu prijavljeni su u vezi s predoziranjem.

Liječenje

Potrebno je pomno pratiti bolesnike zbog mogućih znakova toksičnosti. Hemodijaliza značajno poboljšava uklanjanje aciklovira iz krvi te se stoga može razmotriti u slučaju simptomatskog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi s direktnim djelovanjem; Nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB01

Mehanizam djelovanja

Aciklovir je sintetski analog purinskog nukleozida, s *in vitro* i *in vivo* inhibitornim učinkom na humane herpes viruse, uključujući *Herpes simplex* (HSV) tipa I i II, virus *Varicella zoster* (VZV), *Epstein-Barrov virus* (EBV) i *cytomegalovirus* (CMV). U staničnim kulturama aciklovir pokazuje najjači antivirusni učinak na HSV-1, a zatim (silaznim redoslijedom) na HSV-2, VZV, EBV i CMV.

Inhibitorni učinak aciklovira na HSV-1, HSV-2, VZV, EBV i CMV je vrlo selektivan. Enzim timidin-kinaza (TK) u zdravim, neinficiranim stanicama ne iskorištava aciklovir učinkovito kao supstrat te je stoga toksičnost za stanice domaćina sisavaca niska. Međutim, TK koji šifriraju HSV, VZV i EBV pretvara aciklovir u aciklovir monofosfat, analog nukleozida koji se potom pretvara u difosfat i na kraju u trifosfat djelovanjem staničnih enzima. Aciklovir trifosfat interferira s virusnom DNK polimerazom i inhibira replikaciju virusne DNK s naknadnim prekidom lanca nakon njegove inkorporacije u virusnu DNK.

Farmakodinamička svojstva

U teško imunokompromitiranih osoba, produljeno ili ponavljano liječenje aciklovirom može dovesti do selekcije sojeva virusa sa smanjenom osjetljivošću, koji možda neće reagirati na nastavak liječenja aciklovirom.

Većina klinički izoliranih sojeva sa smanjenom osjetljivošću bila je relativno manjkava u pogledu virusne TK, ali su zabilježeni i sojevi s izmijenjenom virusnom TK ili virusnom DNK polimerazom. *In vitro* izlaganje izoliranih sojeva HSV-a može dovesti i do razvoja manje osjetljivih sojeva. Nije razjašnjen odnos između osjetljivosti izoliranih sojeva HSV-a određenih *in vitro* i kliničkog odgovora na liječenje aciklovirom.

Sve bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju mogući prijenos virusa, osobito ako su prisutne aktivne lezije.

Ispitivanja su pokazala da rano liječenje bolova uzrokovanih herpes zosterom ima povoljan učinak i smanjuje učestalost postherpetičke neuralgije. Odgovarajuća ispitivanja pokazala su da peroralna primjena aciklovira uz antiretrovirusnu terapiju (obično peroralni Retrovir) smanjuje smrtnost u bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om.

Daljnja ispitivanja na bolesnicima s transplantiranom koštanom srži pokazala su da je nakon mjesec dana terapije i.v. aciklovirom došlo do smanjene incidencije i odgođenog početka infekcije CMV-om. Smrtnost i incidencija viremije također su bili smanjeni u ovih bolesnika nakon 6 mjeseci kontinuiranog liječenja tabletama aciklovira.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aciklovir se samo djelomično apsorbira u crijevima. Srednja peroralna bioraspoloživost nakon peroralne primjene kreće se od 10 do 20%. Srednja vršna koncentracija (C_{max}), 0,4 µg/ml, postiže se otprilike 1,6 sati nakon primjene doze od 200 mg u obliku peroralne suspenzije ili tablete. Pri peroralnim dozama od 200 mg primjenjivanim svaka 4 sata, srednje vršne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ssmax}) dostigle su 0,7 µg/ml (3,1 µmol). Subproporcionalno povećanje vrijednosti C_{ssmax} primijećeno je nakon doza od 400 mg i 800 mg primjenjivanih svaka 4 sata, uz vrijednosti koje su dostigle 1,2 i 1,8 µg/ml (5,3 i 8 µmol).

Distribucija

Srednji volumen distribucije, 26 l, pokazuje da se aciklovir distribuira u ukupnoj vodi u organizmu. Pravidne vrijednosti nakon peroralne primjene (Vd/F) kretale su se od 2,3 do 17,8 l/kg. Vezivanje aciklovira za proteine plazme je relativno nisko (od 9 do 33%) te se ne očekuju interakcije istiskivanja

na mjestu vezivanja. Razine aciklovira u cerebrospinalnom likvoru iznose približno 50% od odgovarajućih razina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija

Aciklovir se prvenstveno eliminira u nepromijenjenom obliku putem bubrega. Jedini poznati metabolit u urinu je 9-[(karboksi metoksi) metil]gvanin, na koji otpada 10 do 15% doze eliminirane urinom.

Eliminacija

Nakon doze od 200 mg, srednja sistemska izloženost acikloviru ($AUC_{0-\infty}$) kreće se od 1,9 do 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Pokazano je da se terminalni poluvijek eliminacije aciklovira u plazmi nakon peroralne primjene u odraslih kreće od 2,8 do 4,1 sat. Bubrežni klirens aciklovira ($CL_r = 14,3 \text{ l/h}$) značajno je viši od klirensa kreatinina, što pokazuje da izlučivanje putem tubula također doprinosi eliminaciji lijeka putem bubrega, uz glomerularnu filtraciju. Poluvijek eliminacije aciklovira i njegov ukupni tjelesni klirens ovise o funkciji bubrega. Stoga se preporučuje prilagodba doze u bolesnika s bubrežnim poremećajima.

U novorođenčadi (u dobi od 0 do 3 mjeseca) liječnoj dozama od 10 mg/kg u obliku jednosatne infuzije svakih 8 sati terminalni poluvijek eliminacije u plazmi iznosio je 3,8 sati.

Stariji bolesnici

Ukupni tjelesni klirens u starijih bolesnika se smanjuje s godinama i povezan je sa smanjenjem klirensa kreatinina, iako je promjena terminalnog poluvijeka eliminacije aciklovira u plazmi mala.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Srednji terminalni poluvijek eliminacije aciklovira iznosio je 19,5 sati u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Srednji poluvijek eliminacije aciklovira tijekom hemodijalize iznosio je 5,7 sati. Razine aciklovira u plazmi pale su za približno 60% tijekom dijalize.

Bolesnici s HIV-om

Klinička ispitivanja nisu pokazala nikakve promjene u farmakokinetici aciklovira ili farmakokinetici zidovudina nakon istodobne primjene u bolesnika s HIV-om.

Klinička ispitivanja

Nema podataka o učinku aciklovira na plodnost žena, ni u obliku peroralnih formulacija ni i.v. infuzije. U kliničkom ispitivanju na 20 muškaraca s normalnim brojem spermija, peroralna primjena aciklovira u dozi do 1 g jedanput dnevno u trajanju do šest mjeseci nije imala značajan utjecaj na broj spermija, morfologiju spermija ili pokretljivost spermija.

5.3 Neeklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Rezultati *in vitro* i *in vivo* testova mutagenosti pokazuju da je malo vjerojatno da aciklovir izaziva genetske promjene u ljudi.

Kancerogenost

Dugoročna ispitivanja na miševima i štakorima ne ukazuju na kancerogeni potencijal aciklovira.

Plodnost

Uvelike reverzibilni štetni učinci na spermatogenezu povezani s ukupnom toksičnošću prijavljeni su u štakora i pasa samo pri dozama aciklovira koje su značajno veće od terapijskih doza. Ispitivanja provedena na dvjema generacijama miševa nisu ukazala na učinak peroralno primijenjenog aciklovira na plodnost.

Teratogenost

U međunarodno priznatim standardnim ispitivanjima aciklovir nije uzrokovao embriotoksične ili teratogene učinke u štakora, kunića ili miševa. Fetalne abnormalnosti uočene su na nestandardnom testu u štakora, ali samo kao rezultat supkutanih doza koje su bile toliko visoke da su dovele do znakova toksičnosti za majku. Nije jasan klinički značaj ovih rezultata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (PH 101) (E 460)
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
povidon K25 (E1201)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister pakiranje. Blisteri su pakirani u kutiju.

Veličina pakiranja:

200 mg: 25 ili 30 tableta u blisteru

400 mg: 25, 28, 30, 35 ili 60 tableta u blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava, Mazowieckie,
Poljska

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

Aciklovir Accord 200 mg tablete: HR-H-991229447

Aciklovir Accord 400 mg tablete: HR-H-593346724

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. svibnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-