

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aciklovir Noridem 250 mg prašek za raztopino za infundiranje
Aciklovir Noridem 500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg aciklovirja (v obliki natrijeve soli).
Ena viala vsebuje 500 mg aciklovirja (v obliki natrijeve soli).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 1,14 mmol (ali 26,1 mg) natrija na vialo.

To zdravilo vsebuje 2,27 mmol (ali 52,2 mg) natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje

Bel do umazano bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aciklovir Noridem je indiciran pri bolnikih na imunosupresivni terapiji v primeru:

- okužb z virusom *Varicella zoster* (VZV).
- okužbe z virusom *herpes simplex* (HSV).

Aciklovir Noridem je indiciran za imunokompetentne bolnike v primeru:

Okužbe z VZV

- Hudi pasovci zaradi obsega lezij ali njihove zmožnosti razvitja
- Norice pri nosečnicah, kjer se izpuščaj pojavi v 8-10 dneh pred porodom.
- Varicella pri novorojenčkih
- Novorojenčki pred kakršnim koli izpuščajem, ko so se norice pojavile pri materi v 5 dneh pred in 2 dneh po porodu
- Huda oblika noric pri otrocih, mlajših od 1 leta
- Zaplet pri noricah, zlasti varicella pljučnica

Okužbe s HSV

- Huda oblika primarne okužbe z genitalnim herpesom
- Zdravljenje akutnega herpetičnega gingivostomatitisa, ko funkcionalna bolečina onemogoča peroralno zdravljenje
- Kaposi-Juliusberg dermatitis (ekcema herpeticum)
- Zdravljenje herpetičnega meningoencefalitisa

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je navedeno spodaj. Pri bolnikih z nepravilnim delovanjem ledvic je potrebno odmerek prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare (glejte odstavek Bolniki z ledvično okvaro).

Glede priporočil v zvezi s trajanjem zdravljenja glejte odstavek Trajanje zdravljenja.

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

Odrasli in mladostniki (> 12 let)

- Okužba z virusom *Varicella zoster* (VZV): 10 mg/kg vsakih 8 ur; 10-15 mg/kg vsakih 8 ur pri nosečnicah;
- Okužba z virusom *herpes simplex* (HSV) (razen meningoencefalitisa): 5 mg/kg vsakih 8 ur.
- Zdravljenje herpetičnega meningoencefalitisa: 10 mg/kg vsakih 8 ur.

Bolnikom s prekomerno težo je potrebno odmeriti priporočeni odmerek za odrasle na podlagi idealne telesne teže in ne dejanske telesne teže.

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od 3 mesecev

Pri otrocih, starih od 3 mesecev do 12 let, je odmerek potrebno prilagoditi glede na telesno težo.

- Okužbe s HSV (razen meningoencefalitisa) ali okužbe z VZV: 10 mg/kg vsakih 8 ur, z največjim odmerkom 400 mg vsakih 8 ur.
- HSV meningoencefalitis ali okužba z VZV pri otrocih z oslabilnim imunskim sistemom: 20 mg/kg vsakih 8 ur, z največjim odmerkom 800 mg vsakih 8 ur.

Novorojenčki

Pri novorojenčkih in dojenčkih do 3. meseca starosti se odmerek prilagodi glede na telesno težo.

- Pri znanem neonatalnem herpesu ali sumu na herpes je priporočeni režim 20 mg/kg telesne teže IV vsakih 8 ur 21 dni za razširjeno bolezen in bolezen centralnega živčevja ali 14 dni za bolezen, omejeno na kožo in sluznice.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Interval med dvema odmerkoma in odmerjanje je potrebno prilagoditi glede na očistek kreatinina v ml/min za odrasle in mladostnike ter v ml/min/1,73 m² za dojenčke in otroke, mlajše od 13 let. Pri aplikaciji aciklovirja v obliki infuzije bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost. Pri takšnih bolnikih je potrebno posebno pozornost nameniti zadostnemu vnosu tekočine.

Predlagane so naslednje prilagoditve odmerka.

Pri odraslih in mladostnikih > 12 let z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočeno prilagajanje odmerka:

Očistek kreatinina	Priporočena enota odmerka in pogostost odmerjanja glede na indikacijo	
	Okužbe s HSV (razen meningoencefalitisa) ali okužbe z VZV	Okužbe z VZV pri otrocih z oslabilnim imunskim sistemom ali herpetičnim

		meningoencefalitisom
25-50 mL/min	5 mg/kg telesne teže vsakih 12 ur	10 mg/kg telesne teže vsakih 12 ur
10-25 mL/min	5 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur	10 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur
0 (anuria) do 10 mL/min	2,5 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur	5 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur
Hemodializni bolniki	2,5 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur in po hemodializi	5 mg/kg telesne teže vsakih 24 ur in po hemodializi

Prilagajanje odmerka pri otrocih ≤ 12 let, dojenčkih in novorojenčkih z okvarjenim delovanjem ledvic:

Očistek kreatinina (mL/min/1,73 m ²)	Priporočena enota odmerka in pogostost odmerjanja po indikaciji	
	Okužba s HSV (razen meningoencefalitisa) ali okužbe z VZV	Okužbe z VZV pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom ali herpetičnim meningoencefalitisom
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg telesne teže dvakrat na dan	20 mg/kg telesne teže dvakrat na dan
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg telesne teže dvakrat na dan	10 mg/kg telesne teže dvakrat na dan
0 (anuria) do 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg telesne teže dvakrat na dan	5 mg/kg telesne teže dvakrat na dan
Hemodializni bolniki	2,5 mg/kg telesne teže dvakrat na dan po hemodializi	5 mg/kg telesne teže dvakrat na dan po hemodializi

Starejši

Upoštevati je potrebno možnost ledvične okvare pri starejših bolnikih in prilagoditi odmerek glede na očistek kreatinina (glejte poglavje "Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro"). Poskrbeti je potrebno za zadosten vnos tekočine.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je običajno 5 dni, vendar se lahko prilagodi glede na stanje bolnika in njegov odziv na zdravljenje. Trajanje:

- 8-10 dni zaradi okužbe z virusom *Varicella zoster*
- 10 dni za zdravljenje herpetičnega meningoencefalitisa; odmerek je potrebno prilagoditi glede na stanje bolnika in njegov odziv na zdravljenje
- 5-10 dni za druge okužbe z virusom *herpesa simplex*
- 14 dni za zdravljenje neonatalnega herpesa zaradi okužbe sluznice (koža/oči/ustna votlina)
- 21 dni za zdravljenje neonatalnega herpesa zaradi razširjene bolezni ali bolezni centralnega živčnega sistema.

Trajanje profilaktičnega zdravljenja z zdravilom Aciklovir Noridem je odvisno od dolžine tveganega obdobja.

Način uporabe

Izključno intravenska uporaba:

Vsak odmerek je potrebno aplicirati počasi intravensko (s črpalko ali infuzijo) **vsaj eno uro**. Za navodila o rekonstituciji zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino - aciklovir ali valaciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

To zdravilo ne predstavlja zdravljenja ali profilakse zaradi bolečine, povezane z herpesom zostrom. Sočasna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil poveča tveganje za okvaro ledvic. Pri aplikaciji aciklovirja IV sočasno z drugimi nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost. Ob pojavu ledvične bolečine je potrebno pomisliti na okvaro ledvic in prekiniti zdravljenje.

Previdnostni ukrepi pri uporabi

Ustrezna hidracija bolnika

Zadosten vnos tekočine je potrebno zagotoviti zlasti pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za dehidracijo, zlasti pri starejših, pa tudi pri bolnikih, ki prejemajo aciklovir intravensko ali večje odmerke peroralno.

Bolniki z okvaro ledvic in starejši

Ker se aciklovir izloča preko ledvic, je odmerek potrebno prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2). Pri starejših osebah je velika verjetnost, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, zato je pri teh bolnikih potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka aciklovirja. Nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8) se verjetno pogosteje pojavijo pri bolnikih z ledvično okvaro in pri starejših bolnikih s potencialno zmanjšanim delovanjem ledvic. Starejše osebe in/ali bolnike z ledvično okvaro je potrebno skrbno spremljati, da bi lahko pravočasno prepoznali te neželene nevrološke učinke, ki so po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilni (glejte poglavje 4.8).

Previdnostni ukrepi povezani z intravenskim apliciranjem

Intravenske odmerke je potrebno aplicirati v obliki infuzije vsaj eno uro, da v ledvicah preprečimo precipitacijo aciklovirja; hitrih ali bolusnih injekcij se je potrebno izogibati.

Pri apliciranju v infuzijski vrečki je potrebno rekonstituirano raztopino aciklovirja razredčiti, pri čemer bodite pozorni, da ne presežete največje koncentracije 5 mg/ml aciklovirja na vrečko (glejte poglavji 4.8 in 6.6).

Pri bolnikih, ki prejemajo aciklovir v obliki intravenske infuzije v velikih odmerkih (na primer za zdravljenje herpetičnega encefalitisa), je posebno pozornost potrebno nameniti delovanju ledvic, zlasti če so bolniki dehidrirani ali se soočajo z okvarjenim delovanjem ledvic. Rekonstituirana raztopina aciklovirja za intravensko infundiranje ima približno pH 11,0 in se ne sme aplicirati peroralno.

Pri apliciranju aciklovirja z injekcijo so poročali o primerih napak pri redčenju. Pomembno je, da pri apliciranju aciklovirja v infuzijski vrečki dosledno upoštevate postopke za rekonstitucijo in redčenje (glejte poglavje 6.6).

Podaljšano zdravljenje

Podaljšano zdravljenje ali ponavljajoče se apliciranje aciklovirja pri bolnikih s hudo oslabljenim imunskim sistemom lahko privede do selekcije virusnih sevov z zmanjšano občutljivostjo za aciklovir, kar lahko povzroči zmanjšanje odziva na nadaljnje zdravljenje z aciklovirjem (glejte poglavje 5.1).

Pomožna snov z znanim učinkom

Viala 250 mg:

To zdravilo vsebuje 26,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Viala 500 mg:

To zdravilo vsebuje 52,2 mg natrija na vialo, kar je enako 2,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati

- Druga nefrotoksična zdravila

Tveganje povečane nefrotoksičnosti

Sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil za ledvice poveča tveganje za nefrotoksičnost. Če je tovrstna kombinacija potrebna, je potrebno natančneje spremljati laboratorijske preiskave delovanja ledvic.

Aciklovir se večinoma izloča z urinom v nespremenjeni obliki z aktivno ledvično tubulno sekrecijo.

Vsako sočasno apliciranje zdravila, čigar zdravilne učinkovine tekmujejo s tem mehanizmom, lahko poveča koncentracijo aciklovirja v plazmi.

Probenecid in cimetidin s tem mehanizmom povečata AUC aciklovirja in zmanjšata ledvični očistek aciklovirja.

Vendar pa prilagoditev odmerka zaradi širokega terapevtskega indeksa aciklovirja ni potrebna.

Pri bolnikih, ki prejemajo intravenski aciklovir, je pri sočasni uporabi zdravil, ki tekmujejo z aciklovirjem za izločanje, zaradi možnega povečanja plazemskih koncentracij enega ali vseh teh zdravil ali njihovih presnovkov potrebna previdnost.

Pri sočasnem jemanju teh zdravil so opazili zvišanje plazemskih AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mofetilmikofenolata, imunosupresiva, ki se uporablja pri bolnikih po presaditvi.

Posebna previdnost (s spremljanjem sprememb delovanja ledvic) je prav tako potrebna pri sočasni intravenski uporabi aciklovirja skupaj z zdravili, ki vplivajo na druge vidike ledvične fiziologije (na primer ciklosporin ali takrolimus).

- Litij

V primeru, da se **litij** aplicira sočasno z visokimi odmerki intravenskega aciklovirja, je zaradi možnosti toksičnosti litija, le-tega v serumu potrebno skrbno spremljati.

- Teofilin

V klinični študiji, izvedeni pri 5 moških preiskovancih so med sočasno aplikacijo z aciklovirjem opazili povečanje AUC celotnega **teofilina** za približno 50 %. Pri sočasni aplikaciji z aciklovirjem je priporočljivo določiti plazemske koncentracije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale teratogeni učinek pri eni vrsti in pri zelo visokih odmerkih. Vendar sistemsko apliciranje aciklovirja v mednarodno sprejetih standardnih testih ne kaže neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Postmarketinški register nosečnosti z aciklovirjem ima zabeležene rezultate nosečnosti pri ženskah, ki so bile izpostavljene kateri koli obliki aciklovirja. Ugotovitve registra niso pokazale povečanja števila prirojenih okvar med osebami, ki so bile izpostavljene aciklovirju, v primerjavi s splošno populacijo in nobena prirojena okvara ni pokazala edinstvenosti ali doslednega vzorca, ki bi nakazoval skupni vzrok. Ne glede na to pa bi le epidemiološke študije lahko potrdile odsotnost tveganja.

O uporabi aciklovirja je smiselno razmisliti le takrat, ko možne koristi odtehtajo možnost neznanih tveganj.

Dojenje

Po peroralnem apliciranju 200 mg petkrat na dan so v materinem mleku odkrili aciklovir v koncentracijah v razponu od 0,6 do 4,1-kratnika ustreznih plazemskih ravni. Te ravni bi potencialno izpostavile doječe dojenčke odmerkom aciklovirja do 0,3 mg/kg/dan.

Glede na zgoraj navedeno in resnost stanj, ki naj bi jih zdravili z zdravilom Aciklovir Noridem, se je potrebno dojenju izogibati.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu aciklovirja na plodnost pri ženskah.

V študiji pri 20 moških bolnikih z normalnim številom semenčic se je pokazalo, da peroralno apliciranje aciklovirja v odmerkih do 1 g na dan do šest mesecev nima klinično pomembnega učinka na število, gibljivost ali morfologijo semenčic. Ugotovitve študij glede plodnosti na živalih so vključene v poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aciklovir se v obliki raztopine za injiciranje (IV) običajno uporablja pri hospitaliziranih bolnikih, tako da podatki o sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji na splošno niso relevantni.

Študije za oceno učinkov aciklovirja na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Kategorije pogostnosti, dodeljene spodnjim neželenim učinkom, so bile določene na podlagi podatkov kliničnih preskušanj za razvrščanje neželenih učinkov, ob upoštevanju, da se lahko ta pojavnost razlikuje glede na indikacijo.

Pogostnosti drugih neželenih učinkov ni bilo mogoče oceniti na podlagi spontanah poročil zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov za izračun njihove pogostnosti.

Za razvrščanje neželenih učinkov glede na njihovo pogostnost so bili uporabljeni sledeči kriteriji:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Neznana pogostnost: Trombocitopenija, levkopenija.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost: Anafilaktične reakcije.

Bolezni živčevja:

Neznana pogostnost: Glavobol, občutek pijanosti.

Motnje ravnotežja, ataksija in dizartrijsa so lahko pridružene ali opažene ločeno in kažejo na cerebelarni sindrom.

Včasih so možne hude nevrološke motnje, ki lahko odražajo simptome encefalopatije in vključujejo zmedenost, vznemirjenost, tresavico, mioklonus, konvulzije, halucinacije, psihozo, zaspanost in komo. Le-te običajno izzvenijo po prekinitvi zdravljenja.

Te nevrološke znake običajno opazimo pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so prejeli odmerke nad priporočenimi odmerki, ali pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Vseeno pa jih je mogoče opazovati, če teh dejavnikov ni. Prisotnost teh simptomov bi morala sprožiti preiskavo, kje bi se ugotavljali ali ni morebiti prišlo do prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.9).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana pogostnost: Dispneja.

Bolezni prebavil:

Pogosti: Slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: Reverzibilno zvišanje serumskega bilirubina in jetrnih encimov.

Neznana pogostnost: Akutna poškodba jeter.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: srbečica, izpuščaji, koprivnica

Posamezni primeri angioedema

Bolezni sečil:

Pogosti: Povečana sečnina in kreatinin v krvi.

Hitro zvišanje ravni sečnine in kreatinina v plazmi je lahko povezano z najvišjimi koncentracijami v plazmi, pa tudi s hidriranostjo bolnika. V izogib nastanka tega učinka, zdravila ne smete aplicirati z intravensko bolusno injekcijo, temveč kot počasno infuzijo v obdobju ene ure (glejte poglavje 4.2).

Neznana pogostnost: akutna ledvična odpoved, zlasti pri starejših bolnikih ali bolnikih z ledvično okvaro, če je odmerek prekoračen, bolečina v ledvicah.

Bolečina v ledvicah je lahko povezana z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za akutno ledvično odpoved se poveča v primeru prevelikega odmerjanja in/ali dehidracije ali kombinacije z nefrotoksičnimi zdravili. Preiskave teh dejavnikov tveganja je potrebno opraviti ne glede na starost bolnika.

Tveganju za ledvično okvaro se je mogoče izogniti z upoštevanjem odmerjanja, previdnostnih ukrepov glede uporabe (zlasti vzdrževanja ustrezne hidracije) in počasne aplikacije (glejte poglavji 4.2, 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Neznana pogostnost: Utrujenost, vročina.

Pogost: Vnetne kožne lezije ali flebitis na mestu injiciranja, ki lahko v primeru ekstravazacije ali nezadostne razredčitve raztopine izjemoma privede do nekroze.

Te vnetne lezije so povezane z alkalnim pH tega zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na center za Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Preveliko odmerjanje intravenskega aciklovirja je privedlo do zvišanja serumskega kreatinina, sečnine v krvi in posledično okvare ledvic. V povezavi s prevelikim odmerjanjem so opisali nevrološke učinke, kot so zmedenost, halucinacije, vznemirjenost, konvulzije in koma.

Upravljanje

Bolnike je potrebno skrbno spremljati, da se pravočasno odkrijejo znaki toksičnosti.

Hemodializa bistveno poveča izločanje aciklovirja iz krvnega obtoka in se zato lahko obravnava kot možnost obvladovanja v primerih simptomatskega prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB01.

Aciklovir spada med specifične zaviralce virusa herpesa z *in vitro* delovanjem proti virusu *herpes simplex* tipa 1 in 2 ter virusu *Varicella zoster* (VZV).

Aciklovir, potem ko je bil fosforiliran v aciklovir trifosfat, zavira sintezo virusne DNA. Prvo stopnjo fosforilacije posreduje izključno specifičen virusni encim.

Pri virusih HSV in VZV je ta encim virusna timidin kinaza, ki je prisotna le v celicah, okuženih z virusom. Fosforilacijo aciklovir monofosfata v di- in trifosfat posredujejo celične kinaze. Aciklovir trifosfat spada med selektivne kompetitivne zaviralce virusne DNA polimeraze in vključitev tega nukleozidnega analoga ustavi raztezanje verige DNA in s tem prekine sintezo virusne DNA. Na tak način je replikacija virusa blokirana.

Zaradi svoje dvojne selektivnosti aciklovir ne moti presnove zdravih celic.

Študija velikega števila kliničnih izolatov med kurativnim ali preventivnim zdravljenjem z aciklovirjem je pokazala, da je zmanjšanje občutljivosti na aciklovir izjemno redko pri imunokompetentnih osebah. Pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom (kot so na primer prejemniki presajenih organov in kostnega mozga, osebe, ki prejemajo kemoterapijo proti raku, in osebe, okužene z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV)), so občasno ugotovili zmanjšano občutljivost.

Opaženi redki primeri odpornosti so na splošno posledica pomanjkanja virusne timidin kinaze in se kažejo z manjšo virulenco. Po spremembah v timidin kinazi ali virusni DNA polimerazi je bilo moč zaslediti nekaj primerov zmanjšane občutljivosti na aciklovir. Videti je, da virulentnost teh virusov ni spremenjena.

Klinične študije

Ni podatkov glede vpliva peroralnih ali injekcijskih (IV) oblik aciklovirja na plodnost pri ženskah.

V študiji 20 moških bolnikov z normalnim številom semenčic ni bilo dokazano, da ima peroralno uporabljen aciklovir v odmerkih do 1 g na dan v obdobju do 6 mesecev klinično pomemben učinek na število semenčic, njihovo mobilnost ali morfologijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aciklovir se v črevesju le delno absorbira.

Po aplikaciji 200 mg aciklovirja odrasli osebi vsake štiri ure, največje povprečne koncentracije v stanju ravnotežja (C_{ssmax}) dosežejo 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Po aplikaciji 400 mg in 800 mg odrasli osebi vsake štiri ure, so opazili povečanje C_{ssmax} , sorazmerno nižje od odmerka, pri čemer sta stopnji dosegli 1,2 in 1,8 µg/ml (5,3 in 8 µM).

Porazdelitev

Aciklovir se porazdeli v tkiva, vključno z možgani, ledvicami, pljuči, jetri, mišicami, vaginalnim izločkom in herpetično vezikularno tekočino.

Povprečni volumen porazdelitve 26 l kaže na to, da se aciklovir porazdeli skozi celoten volumen telesne vode. Navidezne vrednosti po peroralni uporabi (V_d/F) se gibljejo med 2,3 in 17,8 L/kg.

Aciklovir se slabo veže na beljakovine v plazmi (9-33 %), zato ni pričakovati interakcij z zdravili, ki vključujejo izpodrivanje aciklovirja z mest, na katere se veže.

Raven v cerebrospinalni tekočini znaša približno 50 % plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Aciklovir se skozi ledvice večinoma izloča nespremenjen. 9-(karboksi-metoksimetil)gvanin, glavni metabolit aciklovirja in predstavlja približno 10–15 % odmerka, izločenega z urinom.

Izločanje

Povprečna sistemska izpostavljenost ($ASC_{0-\infty}$) aciklovirju se giblje med 1,9 in 2,2 µg*h/ml po odmerku 200 mg. Pri odraslih znaša končni razpolovni čas aciklovirja v plazmi po intravenski aplikaciji aciklovirja približno 2,9 ure. Ledvični očistek aciklovirja ($CL_r=14,3$ L/h) je veliko večji od očistka kreatinina, kar kaže na to, da tubulna sekrecija poleg glomerulne filtracije pomaga pri izločanju zdravila skozi ledvice.

Razpolovni čas in skupni očistek aciklovirja sta odvisna od delovanja ledvic. Zato je bolnikom z ledvično okvaro priporočljivo prilagoditi odmerjanje. Končni razpolovni čas v plazmi pri novorojenčkih (0-3 mesece), zdravljenih z odmerki 10 mg/kg, danimi v obliki enourne infuzije vsakih 8 ur, znaša 3,8 ure.

Pri starejših osebah se skupni telesni očistek s starostjo zmanjšuje in je povezan z zmanjšanim očistkom kreatinina, čeprav je končni razpolovni čas v plazmi le malo spremenjen.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic povprečni končni razpolovni čas znaša 19,5 ure. Povprečni razpolovni čas aciklovirja med hemodializo znaša 5,7 ure. Med dializo so se ravni aciklovirja v plazmi zmanjšale za približno 60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Rezultati številnih testov mutagenosti in vitro in in vivo kažejo na to, da ni verjetno, da bi aciklovir predstavljal genetsko tveganje za človeka.

Kancerogenost

V dolgoročnih poizkusih na podganah in miših se aciklovir ni pokazal kot rakotvoren.

Teratogenost

Sistemska aplikacija aciklovirja v mednarodno sprejetih standardnih testih pri kuncih, podganah ali miših ni povzročila embriotoksičnih ali teratogenih učinkov.

Pri nestandardnih poizkusih na podganah so opazili fetalne nenormalnosti, vendar le po tako visokih subkutanih odmerkih, da je prišlo do toksičnosti pri materi. Klinični pomen teh ugotovitev ni gotov.

Plodnost

O pretežno reverzibilnih neželenih učinkih na spermatogenezo v povezavi s splošno toksičnostjo pri podganah in psih so poročali le pri odmerkih aciklovirja, ki so močno presejali vrednost, ki se uporablja v terapevtske namene. Študije dveh generacij na miših niso pokazale nobenega učinka (peroralnega) aciklovirja na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidroksid (uporablja se za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po rekonstituciji 250 mg:

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo 24 ur pri 23-27 ° C pri umetni svetlobi in pri 2-8 ° C raztopljeni v 10 ml vode za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Po rekonstituciji 500 mg:

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo 24 ur pri 23-27 ° C pri umetni svetlobi in pri 2-8 ° C, raztopljena v 20 ml vode za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Po redčenju 250 mg:

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo 12 ur pri 23-27 °C pri koncentraciji aciklovirja 2,5 mg/ml po redčenju z združljivimi raztopinami, omenjenimi v poglavju 6.6.

Po redčenju 500 mg:

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo 12 ur pri 23-27 °C pri koncentraciji aciklovirja 5,0 mg/ml po redčenju z združljivimi raztopinami, omenjenimi v poglavju 6.6.

Z mikrobiološkega vidika je izdelek potrebno uporabiti takoj. V nasprotnem primeru so čas in pogoji shranjevanja med uporabo pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C ali od zgoraj navedenih časov za kemično in fizikalno stabilnost med uporabo, kar je krajše, razen če je odpiranje/rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Vsakršno neuporabljeno raztopino nemudoma zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.
Pogoji shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila so navedeni v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250 mg:

Viale iz prozornega stekla tipa I s prostornino 10 ml, zaprte z 20 mm zamaškom iz bromobutilne gume in 20 mm aluminijastimi zaporkami, z barvnimi (temno modrimi) plastičnimi zaporkami.

500 mg:

Viale iz prozornega stekla tipa I s prostornino 20 ml, zaprte z 20 mm bromobutilnim gumijastim zamaškom in 20 mm aluminijastimi zaporkami, z barvnimi (rumenimi) plastičnimi zaporkami.

Velikosti pakiranj: 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava tik pred uporabo. Neuporabljeni raztopino zavržite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija:

Zdravilo Aciklovir Noridem je potrebno rekonstituirati z naslednjimi volumni vode za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg aciklovirja na ml:

Volumen formulacije tekočine za rekonstitucijo

viala 250 mg	10 ml
viala 500 mg	20 ml

Iz izračunanega odmerka je potrebno določiti ustrezno število in jakost vial za uporabo.

Za rekonstitucijo vsake vial je potrebno dodati priporočeni volumen infuzijske tekočine in jo nežno pretresiti, dokler se vsebina vial popolnoma ne raztopi.

Odmerjanje

Zahtevani odmerek zdravila Aciklovir Noridem je potrebno aplicirati s počasno intravensko infuzijo v obdobju ene ure.

Po rekonstituciji se lahko zdravilo Aciklovir Noridem aplicira z infuzijsko črpalko z nadzorovano hitrostjo. Alternativno lahko rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, da dobite koncentracijo aciklovirja, ki ni višja od 5 mg/ml (0,5 % w/v) za aplikacijo z infuzijo.

Izbrani raztopini za infundiranje je treba dodati potrebno količino rekonstituirane raztopine, kot je priporočeno spodaj, in dobro pretresti, da zagotovite ustrezno zmes.

Pri otrocih in novorojenčkih, pri katerih je priporočljivo ohraniti čim manjši volumen infuzijske tekočine, je priporočljivo, da razredčitev temelji na 4 ml rekonstituirane raztopine (100 mg aciklovirja) z dodano 20 ml infuzijske tekočine.

Pri odraslih je priporočljiva uporaba infuzijskih vrečk, ki vsebujejo 100 ml infuzijske tekočine, četudi bi zaradi tega vrednost koncentracije aciklovirja znašala bistveno pod 0,5 % w/v. Tako lahko eno 100 ml infuzijsko vrečko uporabite za kateri koli odmerek med 250 mg in 500 mg aciklovirja (10 in 20 ml rekonstituirane raztopine), drugo vrečko pa je potrebno uporabiti za odmerke med 500 mg in 1000 mg.

Zdravilo Aciklovir Noridem je, ko je razredčeno v skladu s priporočenimi razporedi, združljivo z naslednjimi infuzijskimi tekočinami:

- Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Intravenska infuzija natrijevega klorida (0,45 % w/v)
- Natrijev klorid (0,18 % m/v) in glukoza (4 % m/v) intravenska infuzija
- Natrijev klorid (0,45 % m/v) in glukoza (2,5 % m/v) intravenska infuzija
- Intravenska infuzija spojine natrijev laktat (Hartmannova raztopina).

Če zdravilo Aciklovir Noridem razredčite v skladu z zgornjim razporedom, boste dobili koncentracijo aciklovirja, ki ni višja od 0,5 % w/v.

Ker protimikrobni konzervans ni vsebovan, je potrebno rekonstitucijo in redčenje izvesti v popolnih aseptičnih pogojih, tik pred uporabo, vso neuporabljeno raztopino nemudoma zavržite.

Rekonstituiranih ali razredčenih raztopin ni dovoljeno shranjevati v hladilniku.

V primeru, da se v raztopini pred ali med infundiranjem pojavi vidna motnost ali kristalizacija, izdelek nemudoma zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nikozija
1065, Ciper

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02990/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6.4.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.11.2022