

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aciclovir Noridem 250 mg prášek pro infuzní roztok
Aciclovir Noridem 500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg acikloviru (ve formě sodné soli acikloviru).
Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg acikloviru (ve formě sodné soli acikloviru).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,14 mmol (26,1 mg) sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 2,27 mmol (52,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aciclovir Noridem je indikován u imunosuprimovaných pacientů k léčbě:

- infekcí vyvolaných *varicella zoster virem* (VZV)
- infekcí vyvolaných *herpes simplex virem* (HSV)

Aciclovir Noridem je indikován u imunokompetentních pacientů k léčbě:

VZV infekcí

- Závažný herpes zoster vzhledem k rozsahu lézí nebo jejich schopnosti progresu
- Varicella u těhotných žen, kde se vyrážka vyskytuje 8 – 10 dní před porodem
- Plané neštovice u novorozenců
- Novorozenci bez jakékoli vyrážky, pokud se u matky objevily plané neštovice během 5 dnů před a 2 dny po porodu
- Závažné formy planých neštovic u dětí do 1 roku věku
- Plané neštovice s komplikacemi, zejména varicelózní pneumonií

HSV infekcí

- Závažná primární genitální herpetická infekce
- Léčba akutní herpetické gingivostomatitidy v případě, kdy funkční diskomfort znemožňuje perorální léčbu
- Kaposiho-Juliusbergova dermatitida (eczema herpeticum)
- Léčba herpetické meningoencefalitidy

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování pro pacienty s normální funkcí ledvin je uvedeno níže. U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být dávkování upraveno podle stupně poruchy funkce ledvin (viz odstavec Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Pro informace o doporučené délce léčby viz odstavec Trvání léčby.

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin

Dospělí a dospívající (nad 12 let věku)

- Infekce vyvolaná varicella zoster virem (VZV): 10 mg/kg každých 8 hodin; 10–15 mg/kg každých 8 hodin u těhotných žen;
- Infekce vyvolaná herpes simplex virem (HSV) (kromě meningoencefalitidy): 5 mg/kg každých 8 hodin;
- Herpetická meningoencefalitida: 10 mg/kg každých 8 hodin.

Pediatrická populace

Děti starší 3 měsíců věku

U dětí ve věku od 3 měsíců do 12 let musí být dávka vypočtena podle tělesné hmotnosti.

- HSV infekce (kromě meningoencefalitidy) nebo VZV infekce: 10 mg/kg každých 8 hodin, s maximální dávkou 400 mg každých 8 hodin
- HSV meningoencefalitida nebo VZV infekce u imunokompromitovaných dětí: 20 mg/kg každých 8 hodin, s maximální dávkou 800 mg každých 8 hodin.

Novorozenci

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců se dávka vypočítá podle tělesné hmotnosti.

- Známá nebo suspektní novorozenecká herpetická infekce – doporučený režim je 20 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každých 8 hodin po dobu 21 dní při diseminovaném onemocnění a onemocnění CNS, nebo po dobu 14 dní při onemocnění omezeném na kůži a sliznice.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Dávkování a interval mezi dvěma dávkami je třeba upravit na základě clearance kreatininu uváděné v ml/min u dospělých a dospívajících a v ml/min/1,73 m² u dětí a dospívajících ve věku do 13 let. Opatrnosti je zapotřebí při infuzním podávání acikloviru pacientům s poruchou funkce ledvin. U takových pacientů je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je navržena následná úprava dávkování.

Úprava dávkování doporučená u dospělých a dospívajících ve věku nad 12 let s poruchou funkce ledvin:

Clearance kreatininu	Doporučená dávka a frekvence podávání dle indikace	
	HSV nebo VZV infekce (kromě meningoencefalitidy)	VZV infekce u imunokompromitovaných dětí nebo herpetická meningoencefalitida
25-50 ml/min	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin	10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin

10-25 ml/min	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin	10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin
0 (anurie) až 10 ml/min	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin
Hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin a po hemodialýze	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin a po hemodialýze

Úprava dávkování u dětí ve věku do 12 let, kojenců a novorozenců s poruchou funkce ledvin:

Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Doporučená dávka a frekvence podávání dle indikace	
	HSV nebo VZV infekce (kromě meningoencefalitidy)	VZV infekce u imunokompromitovaných dětí nebo herpetická meningoencefalitida
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně	20 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně	10 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně
0 (anurie) až 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně	5 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně
Hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně po hemodialýze	5 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně po hemodialýze

Dávkování u starších pacientů

U starších pacientů je nutné počítat s možností poruchy funkce ledvin a dávku je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz „Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“).

Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Dávkování u obézních pacientů

U obézních pacientů, kteří dostávají aciklovir intravenózně na základě jejich skutečné tělesné hmotnosti, může být dosaženo zvýšených plazmatických koncentrací. U obézních pacientů, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u starších pacientů, má být proto zváženo snížení dávky.

Trvání léčby

Trvání léčby je obvykle 5 dní, ale je možné ji upravit podle stavu pacienta a odpovědi na léčbu. Délka léčby je:

- 8–10 dní u infekcí způsobených *varicella zoster* virem
- 10 dní u léčby herpetické meningoencefalitidy; léčba musí být upravena podle stavu pacienta a jeho/její odpovědi na léčbu
- 5–10 dní u ostatních infekcí způsobených *herpes simplex* virem
- 14 dní u léčby novorozenecké herpetické infekce – mukokutánní formy (kůže/oko/ústa)
- 21 dní pro léčbu novorozenecké herpetické infekce – diseminované formy nebo onemocnění centrálního nervového systému

Doba profylaktické léčby přípravkem Aciclovir Noridem je určena dobou trvání rizikového období.

Způsob podání

Přísně intravenózní podání:

Každá dávka má být podána pomalu intravenózně (pumpou nebo infuzí) **po dobu nejméně jedné hodiny**.

Pro pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6 (Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku – aciklovir nebo na valaciclovir, nebo na pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek není určen k léčbě či profylaxi postherpetické neuralgie. Současné používání s jinými nefrotoxickými léky zvyšuje riziko vzniku poruchy funkce ledvin. Opatrnosti je zapotřebí, pokud je aciklovir podáván intravenózně s jinými nefrotoxickými léky. Při nástupu bolesti ledvin je třeba zvážit poruchu funkce ledvin a přerušeni léčby.

Opatření pro použití

Stav hydratace pacienta

Je nutné udržovat adekvátní hydrataci především u pacientů s rizikem dehydratace, zejména u starších pacientů a u pacientů, kteří dostávají aciklovir intravenózně nebo ve vysokých dávkách perorálně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a starší pacienti

Jelikož aciklovir se vylučuje ledvinami, dávkování musí být upraveno na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U starších pacientů je pravděpodobné, že budou mít sníženou funkci ledvin, a proto se u těchto pacientů má zvážit snížení dávky acikloviru.

Neurologické poruchy (viz bod 4.8) se pravděpodobně vyskytují častěji u pacientů s poruchou funkce ledvin a u starších pacientů s potenciálně sníženou funkcí ledvin.

Starší jedinci a/nebo pacienti s poruchou funkce ledvin musí být pečlivě sledováni, aby bylo možné identifikovat tyto nežádoucí neurologické účinky, které jsou většinou reverzibilní po přerušeni léčby (viz bod 4.8).

Bezpečnostní opatření týkající se intravenózního podání

Intravenózní dávky musí být podávány nfuzí po dobu nejméně jedné hodiny, aby se zabránilo precipitaci acikloviru v ledvinách; je třeba se vyhnout rychlému podání nebo bolusové injekci.

Při podávání v infuzním vaku musí být rekonstituovaný roztok acikloviru naředěn, přičemž je třeba dbát na to, aby nebyla překročena maximální koncentrace acikloviru 5 mg/ml na vak (viz body 4.8 a 6.6).

U pacientů, kteří dostávají aciklovir ve vysokých dávkách intravenózní infuzí (například k léčbě herpetické encefalitidy), je třeba věnovat zvláštní pozornost funkci ledvin, zvláště pokud jsou pacienti dehydratovaní nebo mají poruchu funkce ledvin. Rekonstituovaný roztok acikloviru pro intravenózní infuzi má pH přibližně 11,0 a nesmí být podáván perorálně.

Při injekčním podávání acikloviru byly hlášeny případy chyb v ředění. Při podávání acikloviru v infuzním vaku je důležité přísně dodržovat postupy pro rekonstituci a ředění (viz bod 6.6).

Prodloužená léčba

Prodloužená léčba nebo opakované podávání acikloviru u těžce imunosuprimovaných pacientů může vést k selekci virových kmenů se sníženou citlivostí k acikloviru, což může způsobit nedostatečnou odpověď na prodlouženou léčbu aciklovirem (viz bod 5.1).

Pomocné látky se známým účinkem

250mg injekční lahvička: Tento léčivý přípravek obsahuje 26,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

500mg injekční lahvička:

Tento léčivý přípravek obsahuje 52,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

- Další nefrotoxické léčivé přípravky

Riziko zvýšené nefrotoxicity

Současné užívání léčivých přípravků s inherentní renální toxicitou zvyšuje riziko nefrotoxicity. Pokud je taková kombinace nezbytná, musí být pečlivě sledována funkce ledvin.

Aciklovir je vylučován močí převážně v nezměněné formě aktivní renální tubulární sekrecí.

Jakákoli souběžná léčba, konkurující tomuto mechanismu může zvýšit plazmatické koncentrace acikloviru.

Probenecid a cimetidin zvyšují tímto mechanismem AUC acikloviru a snižují renální clearance acikloviru.

Vzhledem k širokému terapeutickému indexu acikloviru však není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů, kteří dostávají aciklovir intravenózně, je nutná opatrnost při současném podávání léčivých přípravků, které s aciklovirem při vylučování kompetují, z důvodu možného zvýšení plazmatických hladin jednoho nebo obou léčiv nebo jejich metabolitů.

Bylo pozorováno, že při současném podávání dochází ke zvýšení AUC systémově podávaného acikloviru a inaktivního metabolitu mofetil-mykofenolátu, imunosupresiva používaného u pacientů po transplantaci.

Zvláštní opatrnosti (včetně sledování změn funkce ledvin) je také zapotřebí při současném intravenózním podávání acikloviru s léčivými přípravky, které ovlivňují jiné aspekty fyziologie ledvin (např. cyklosporin nebo takrolimus).

- Lithium

Pokud je lithium podáváno současně s vysokými intravenózními dávkami acikloviru, je třeba pečlivě monitorovat sérovou koncentraci lithia kvůli riziku toxicity lithia.

- Theofylin

Klinická studie s 5 subjekty mužského pohlaví prokázala při současném podávání acikloviru 50% zvýšení AUC celkového podaného theofylinu. Je doporučeno měřit plazmatickou koncentraci během souběžné terapie aciklovirem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinek u jednoho druhu ve velmi vysokých dávkách. Systémové podávání acikloviru v mezinárodně uznávaných standardních testech však nenaznačuje přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Postmarketingový registr sledování těhotných žen dokumentuje výsledky používání kterýchkoli lékových forem acikloviru. Tento registr ukázal, že u dětí, jejichž matkám byl podáván aciklovir, nedochází k nárůstu výskytu vrozených vad ve srovnání s normální populací. Vyskytující se vrozené vady nebyly ani unikátní, ani nesledovaly určitý vzor, aby bylo možné najít společnou příčinu. Absenci rizika by však ověřily pouze epidemiologické studie.

O použití acikloviru u těhotných žen by se mělo uvažovat pouze tehdy, když potenciální přínosy převažují nad možností rizik.

Kojení

Po perorálním podávání 200 mg pětikrát denně byl aciklovir detekován v mateřském mléce v koncentracích, jež odpovídaly koncentracím v rozmezí 0,6–4,1 násobku odpovídajících plazmatických koncentrací. Tyto koncentrace by mohly pro kojence představovat dávky acikloviru až 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den. S ohledem na výše uvedené a na závažnost stavů, které mají být léčeny přípravkem Aciclovir Noridem, je třeba se vyhnout kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o účinku acikloviru na fertilitu u žen.

Ve studii zahrnující 20 pacientů mužského pohlaví s normálním počtem spermií, kterým byl podáván aciklovir perorálně v dávkách až do 1 g denně po dobu až 6 měsíců, bylo prokázáno, že aciklovir nemá žádný klinicky významný vliv na počet spermií, jejich motilitu nebo morfologii. Výsledky studií fertility na zvířatech jsou uvedeny v bodě 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aciklovir podávaný intravenózní infuzí se obvykle podává hospitalizovaným pacientům, a proto informace týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou relevantní. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou do kategorií frekvencí výskytu zařazeny na základě údajů z klinických studií s vědomím, že tento výskyt se může lišit v závislosti na indikaci.

Frekvence dalších nežádoucích účinků ze spontánních hlášení nebylo možné odhadnout kvůli nedostatku vhodných dat pro výpočet jejich frekvence.

Následující konvence byla použita ke klasifikaci nežádoucích účinků podle frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$),

Poruchy krve a lymfatického systému:

Není známo: Trombocytopenie, leukopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: Anafylaktické reakce.

Poruchy nervového systému:

Není známo: bolest hlavy, pocity opilosti.

Poruchy rovnováhy, ataxie a dysartrie mohou být spojeny nebo pozorovány izolovaně naznačují cerebelární syndrom.

Někdy jsou možné závažné neurologické poruchy, které mohou odrážet příznaky encefalopatie a zahrnují zmatenost, neklid, třes, myoklonus, křeče, halucinace, psychózu, ospalost a kóma.

Tyto příznaky obvykle odezní po přerušení léčby.

Tyto neurologické změny jsou obvykle pozorovány u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří dostávali dávky převyšující doporučené dávkování, nebo u starších pacientů (viz bod 4.4). Mohou však být pozorovány i při absenci těchto predisponujících faktorů. V přítomnosti těchto příznaků bse má vyšetřit možnost předávkování (viz bod 4.9).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Není známo: Dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha.

Poruchy jater a žlučových cest:

Časté: Reverzibilní zvýšení hladin sérového bilirubinu a jaterních enzymů.

Není známo: Akutní poškození jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Svědění, vyrážka, kopřivka.

Ojedinelé případy angioedému.

Poruchy ledvin a močových cest:

Časté: Zvýšení hladiny močoviny a koncentrace kreatininu v krvi.

Rychlé zvýšení hladiny močoviny a kreatininu v plazmě může souviset s maximálními plazmatickými koncentracemi a také se stavem hydratace pacienta. Aby se tomuto účinku zabránilo, nesmí být přípravek podán intravenózní bolusovou injekcí, ale spíše pomalou infuzí po dobu nejméně jedné hodiny (viz bod 4.2).

Není známo: akutní selhání ledvin, především u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin po předávkování, renální bolest.

Renální bolest může být spojena s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Riziko akutního selhání ledvin je zvýšeno v jakékoli situaci předávkování a/nebo dehydratace, nebo v kombinaci s nefrotoxickými léčivými přípravky. Vyšetření těchto rizikových faktorů má být provedeno bez ohledu na věk pacienta.

Riziku poškození ledvin lze předejít dodržáním dávkování, opatřeními pro použití (především udržováním dostatečné hydratace) a pomalou rychlostí podávání (viz body 4.2 a 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Není známo: Únava, horečka.

Časté: Zánětlivé kožní léze nebo flebitida v místě vpichu, které mohou výjimečně vést k nekróze v případě extravazace nebo nedostatečného naředění roztoku.

Tyto zánětlivé léze souvisejí se zásaditým pH tohoto léčivého přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Předávkování intravenózně podaným aciklovirem vedlo ke zvýšení sérové hladiny kreatininu, hladiny močoviny v krvi a následnému poškození ledvin. V souvislosti s předávkováním byly popsány neurologické účinky jako zmatenost, halucinace, agitovanost, křeče a kóma.

Léčba

Pacienti musejí být pečlivě sledováni, aby se zjistily jakékoli známky toxicity.

Hemodialýza významně zvyšuje eliminaci acikloviru z krevního oběhu, a proto může být zvážena jako možnost léčby v případě symptomatického předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímě působící antivirotika, nukleosidy a nukleotidy s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB01

Aciklovir je specifickým inhibitorem herpes viru, s *in vitro* aktivitou proti *herpes simplex* viru typu 1 a 2 a proti *varicella zoster* viru (VZV).

Po fosforylaci na aciklovir-trifosfát inhibuje aciklovir syntézu virové DNA. První fáze fosforylace je zprostředkována výhradně specifickým virovým enzymem.

U virů HSV a VZV je tímto enzymem virová thymidinkináza, která je přítomna pouze v buňkách infikovaných virem.

Fosforylace monofosfátu acikloviru na di- a trifosfát je zprostředkována buněčnými kinázami.

Aciklovir-trifosfát je selektivním kompetitivním inhibitorem virové DNA polymerázy a inkorporace tohoto nukleosidového analogu zastaví prodlužování řetězce DNA, čímž přerušuje syntézu virové DNA. Virová replikace je tím zablokována.

Díky své duální selektivitě aciklovir nezasahuje do metabolismu zdravých buněk. Studie velkého počtu klinických izolátů během léčebné nebo preventivní terapie aciklovirem ukázala, že snížení citlivosti na aciklovir je u imunokompetentních osob velmi vzácné. U imunokompromitovaných subjektů (jako jsou příjemci transplantátů orgánů a kostní dřeně, subjekty podstupující chemoterapii maligních onemocnění a subjekty infikované virem lidské imunodeficiency (HIV)) byla příležitostně zjištěna snížená citlivost.

Vzácné případy pozorované rezistence jsou obvykle způsobeny nedostatkem virové thymidinkinázy a projevují se nižší virulencí. Několik případů snížené citlivosti na aciklovir bylo pozorováno v důsledku změn buď v thymidinkináze, nebo virové DNA polymeráze. Zdá se, že virulence těchto virů není změněna.

Klinické studie

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu perorální nebo injekční (i.v.) formy acikloviru na fertilitu u žen.

Ve studii zahrnující 20 pacientů mužského pohlaví s normálním počtem spermií, kterým byl podáván perorálně aciklovir v dávkách až do 1 g denně po dobu až 6 měsíců, bylo prokázáno, že aciklovir nemá žádný klinicky významný vliv na počet spermií, jejich motilitu nebo morfologii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Aciklovir se ve střevě vstřebává pouze částečně.

Po dávkách 200 mg acikloviru podávaných každé čtyři hodiny dospělým dosahují maximální průměrné koncentrace v rovnovážném stavu ($C_{SS_{max}}$) 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Po podání dávek 400 mg a 800 mg dospělým každé čtyři hodiny byl pozorován nárůst $C_{SS_{max}}$ úměrně nižší než dávka, přičemž hodnoty dosahovaly 1,2 a 1,8 µg/ml (5,3 a 8 µM).

Distribuce

Aciklovir je distribuován do tkání včetně mozku, ledvin, plic, jater, svalů, vaginálního sekretu a herpetické vezikulární tekutiny.

Průměrný distribuční objem 26 l ukazuje, že aciklovir je distribuován celkovým objemem tělních tekutin. Zjevné hodnoty po perorálním podání (V_d/f) se pohybují od 2,3 do 17,8 l/kg.

Aciklovir se špatně váže na plazmatické bílkoviny (9–33%) a lékové interakce zahrnující vytěsnění acikloviru z vazebných míst se neočekávají.

Hladiny v mozkomíšním moku jsou přibližně 50 % ustálených plazmatických koncentrací.

Biotransformace

Aciklovir je vylučován ledvinami převážně v nezměněné podobě. Hlavní metabolit acikloviru, 9-karboxymethoxymethylguanin, představuje přibližně 10–15 % dávky vyloučené močí.

Eliminace

Průměrná systémová expozice ($ASC_{0-\infty}$) acikloviru se pohybuje mezi 1,9 a 2,2 µg*h/ml po dávce 200 mg. U dospělých je terminální plazmatický poločas acikloviru po intravenózním podání acikloviru přibližně 2,9 hodiny. Renální clearance acikloviru ($CL_r=14,3$ l/h) je mnohem vyšší než clearance kreatininu, což ukazuje, že tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací napomáhá eliminaci léčiva ledvinami. Poločas a celková clearance acikloviru závisí na funkci ledvin. V důsledku toho se doporučuje přizpůsobit dávkování pacientům trpícím poruchou funkce ledvin. Terminální plazmatický poločas u novorozenců (0–3 měsíce) léčených dávkami 10 mg/kg podávanými formou jednododinové infuze každých 8 hodin byl 3,8 hodiny. U starších osob se celková tělesná clearance snižuje s rostoucím věkem a je spojena se sníženou clearance kreatininu, ačkoli dochází k malé změně terminálního plazmatického poločasu.

U pacientů s chronickým selháním ledvin byl průměrný terminální poločas 19,5 hodiny. Při hemodialýze byl průměrný poločas acikloviru 5,7 hodin. Plazmatické hladiny acikloviru se během dialýzy snížily přibližně o 60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Výsledky široké škály testů mutagenity in vitro a in vivo ukazují, že aciklovir pravděpodobně nepředstavuje genetické riziko pro člověka.

Karcinogenita

Aciklovir nebyl v dlouhodobých studiích na potkanech a myších shledán karcinogenním.

Teratogenita

Systemové podávání acikloviru v mezinárodně uznávaných standardních testech nevyvolalo embryotoxické ani teratogenní účinky u králíků, potkanů ani myší.

V nestandardním testu na potkanech byly pozorovány abnormality plodu, ale pouze po tak vysokých subkutánních dávkách, které způsobily toxicitu pro matku. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Fertilita

Vysoce reverzibilní nežádoucí účinky na spermatogenezi spojené s celkovou toxicitou u potkanů a psů byly zaznamenány pouze při dávkách acikloviru výrazně převyšujících dávky používané v terapii. Dvougenerační studie na myších neodhalily žádný vliv (perorálně podávaného) acikloviru na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po rekonstituci pro 250 mg:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 23 °C –27 °C pod umělým osvětlením a při 2 °C –8 °C po rozpuštění v 10 ml vody pro injekci nebo v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Po rekonstituci pro 500 mg:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 23 °C –27 °C pod umělým osvětlením a při 2 °C –8 °C po rozpuštění ve 20 ml vody pro injekci nebo v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Po naředění pro 250 mg:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při 23 °C –27 °C při koncentraci acikloviru 2,5 mg/ml po naředění kompatibilními roztoky uvedenými v bodu 6.6.

Po naředění pro 500 mg:

Chemická a fyzikální stabilita b po naředění před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při 23 °C –27 °C při koncentraci acikloviru 5,0 mg/ml po naředění kompatibilními roztoky uvedenými v bodu 6.6.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C –8 °C nebo než doba uvedená výše pro chemickou a fyzikální stabilitu po otevření/rekonstituci/naředění před použitím, podle toho, co je kratší, pokud otevření/rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pro informace ohledně podmínek uchovávání po rekonstituci a ředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

250 mg:

Injekční lahvička z průhledného skla třídy I o objemu 10 ml, uzavřená 20mm brombutylovou zátkou a 20mm hliníkovým těsněním, s barevným (tmavě modrým) plastovým uzávěrem.

500 mg:

Injekční lahvička z průhledného skla třídy I o objemu 20 ml, uzavřená 20mm brombutylovou zátkou a 20mm hliníkovým těsněním, s barevným (žlutým) plastovým uzávěrem.

Velikosti balení: 1, 5, nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek má být připraven bezprostředně před použitím. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce:

Aciclovir Noridem má být rekonstituován za použití následujících objemů buď vody pro injekci nebo 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9mg/ml) tak, aby vznikl roztok obsahující 25 mg acikloviru na 1 ml:

Objem tekutiny pro rekonstituci

250 mg injekční lahvička	10 ml
500 mg injekční lahvička	20 ml

Z vypočítané dávky je třeba určit vhodný počet a sílu lahviček, které se mají použít.

Pro rekonstituci každé lahvičky je třeba přidat doporučený objem infuzní tekutiny a jemně protřepat, dokud se obsah lahvičky úplně nerozpustí.

Způsob podání

Požadovaná dávka Acicloviru Noridem má být podávána pomalou intravenózní infuzí po dobu nejméně jedné hodiny.

Po rekonstituci může být Aciclovir Noridem podáván infuzní pumpou s řízenou rychlostí. Alternativně může být rekonstituovaný roztok dále naředěn tak, aby koncentrace acikloviru nebyla vyšší než 5 mg/ml (0,5% w/v) pro podání infuzí.

Požadovaný objem rekonstituovaného roztoku má být přidán do zvoleného infuzního roztoku, jak je doporučeno níže, a dobře protřepán, aby se zajistilo dostatečné promíchání.

U dětí a novorozenců, kde je vhodné udržovat objem infuzní tekutiny na minimu, se doporučuje ředění 4 ml rekonstituovaného roztoku (100 mg acikloviru) ve 20 ml infuzní tekutiny.

U dospělých se doporučuje používat infuzní vaky obsahující 100 ml infuzní tekutiny, i když by získaná koncentrace acikloviru byla podstatně nižší než 0,5% w/v. Jeden 100ml infuzní vak lze tedy použít pro jakoukoli dávku mezi 250 mg a 500 mg acikloviru (10 a 20 ml rekonstituovaného roztoku), ale pro dávky mezi 500 mg a 1000 mg je nutné použít druhý vak.

Je-li Aciclovir Noridem naředěn v souladu s doporučenými schémata, je známo, že je kompatibilní s následujícími infuzními tekutinami:

- 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- Intravenózní infuze chloridu sodného (0,45% w/v)
- Intravenózní infuze chloridu sodného (0,18% w/v) a glukózy (4% w/v)
- Intravenózní infuze chloridu sodného (0,45% w/v) a glukózy (2,5% w/v)
- Intravenózní infuze složeného roztoku natrium laktátu (Hartmannův roztok)

Aciclovir Noridem po naředění v souladu s výše uvedeným postupem poskytne koncentraci acikloviru ne větší než 0,5% w/v.

Protože přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky, rekonstituce a ředění musí být provedeno za přísně aseptických podmínek bezprostředně před použitím a veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Rekonstituované nebo naředěné roztoky se nemají uchovávat v chladničce.

Pokud by se objevil jakýkoli viditelný zákal nebo krystalizace v roztoku před podáním infuze nebo během ní, přípravek má být zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Aciclovir Noridem 250 mg: 42/145/21-C

Aciclovir Noridem 500 mg: 42/146/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 2. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2025