

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aciclovir Noridem 250 mg prášok na infúzny roztok
Aciclovir Noridem 500 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg acikloviru (vo forme sodnej soli).
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg acikloviru (vo forme sodnej soli).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 1,14 mmol (alebo 26,1 mg) sodíka v injekčnej liekovke.
Tento liek obsahuje 2,27 mmol (alebo 52,2 mg) sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až bezfarebný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aciclovir Noridem je indikovaný u imunosupresívnych pacientov:

- na infekcie spôsobené vírusom *Varicella zoster* (VZV)
- na infekcie spôsobené vírusom *Herpes simplex* (HSV)

Aciclovir Noridem je indikovaný u imunokompetentných pacientov na:

VZV infekcie

- na závažný pásový opar v dôsledku rozsahu lézií alebo ich schopnosťou progresie
- na ovčie kiahne u tehotných žien, kde sa vyrážka vyskytuje 8 – 10 dní pred pôrodom.
- na *varicella* u novorodencov
- pre novorodencov pred akoukoľvek vyrážkou, ak sa ovčie kiahne objavili u matky v priebehu 5 dní pred a 2 dní po pôrode
- na závažné formy ovčích kiahní u detí mladších ako 1 rok
- na komplikované ovčie kiahne, najmä *varicella pneumonia*

HSV infekcie

- na závažnú primárnu infekciu genitálneho herpesu
- na liečbu akútnej herpetickej gingivostomatitídy, ak funkčný diskomfort znemožňuje perorálnu liečbu
- na Kaposiho-Juliusbergovu dermatitídu (*eczema herpeticum*)
- na liečbu herpetickej meningoencefalitídy

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie pacientom s normálnou funkciou obličiek je uvedené nižšie. Pacientom s abnormálnou funkciou obličiek sa dávka upraví podľa závažnosti poruchy funkcie obličiek (pozri časť „Pacienti s poruchou funkcie obličiek“).

Pre odporúčania ohľadom doby trvania liečby, pozri časť „Doba trvania liečby“.

Dávka pacientom s normálnou funkciou obličiek

Dospelí a dospelievajúci (> 12 rokov)

- infekcie spôsobené vírusom *Varicella zoster* (VZV): 10 mg/kg každých 8 hodín; 10 – 15 mg/kg každých 8 hodín tehotným ženám;
- infekcie spôsobené vírusom *Herpes simplex* (HSV) (okrem meningoencefalitídy): 5 mg/kg každých 8 hodín.
- Herpetická meningoencefalitída: 10 mg/kg každých 8 hodín.

Obézny pacientom sa musí podávať odporúčaná dávka pre dospelých na základe ideálnej telesnej hmotnosti, a nie skutočnej telesnej hmotnosti.

Pediatrická populácia

Deťom starším ako 3 mesiace

Deťom vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov sa dávka vypočíta na základe ich telesnej hmotnosti.

- HSV infekcie (okrem meningoencefalitídy) alebo VZV infekcie: 10 mg/kg každých 8 hodín, pričom maximálna dávka je 400 mg každých 8 hodín.
- HSV meningoencefalitída alebo VZV infekcia u imunosupresívnych detí: 20 mg/kg každých 8 hodín, pričom maximálna dávka je 800 mg každých 8 hodín.

Novorodenci

U novorodencov a dojčiat do 3 mesiacov sa dávka vypočíta na základe ich telesnej hmotnosti.

- pri známom alebo suspektnom neonatálnom herpese je odporúčaný režim 20 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne každých 8 hodín po dobu 21 dní pre diseminované a CNS choroby alebo 14 dní pri ochorení obmedzenom na kožu a sliznice.

Dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Interval medzi dvomi dávkami a dávka samotná sa určí podľa klirensu kreatinínu v ml/min pre dospelých a dospelievajúcich a v ml/min/1,73 m² u dojčiat a detí mladších ako 13 rokov. Opatrnosť sa odporúča pri intravenóznom podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek. Takýmto pacientom je potrebné venovať osobitnú pozornosť zabezpečením dostatočného príjmu tekutín.

Odporúčajú sa nasledujúce úpravy dávkovania:

Odporúčaná úprava dávkovania dospelým a dospelievajúcim > 12 rokov s poruchou funkcie obličiek:

Klirens kreatinínu	Odporúčaná dávka a frekvencia dávky podľa indikácie	
	HSV alebo VZV infekcie (okrem meningoencefalitídy)	VZV infekcie u imunokompromitovaných detí alebo herpetická meningoencefalitída
25 – 50 ml/min	5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín	10 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín
10 – 25 ml/min	5 mg/kg telesnej hmotnosti	10 mg/kg telesnej hmotnosti

	každých 24 hodín	každých 24 hodín
0 (anúria) až 10 ml/min	2,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 24 hodín	5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 24 hodín
hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 24 hodín a po hemodialýze	5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 24 hodín a po hemodialýze

Odporúčaná úprava dávkovania deťom ≤ 12 rokov, dojčatám a novorodencom s poruchou funkcie obličiek:

Klírens kreatinínu (mL/min/1.73 m ²)	Odporúčaná dávka a frekvencia dávky podľa indikácie	
	HSV alebo VZV infekcie (okrem meningoencefalitídy)	VZV infekcie u imunokompromitovaných pacientov alebo herpetická meningoencefalitída
25 – 50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne
10 – 25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne	10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne
0 (anúria) až 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne	5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne
hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne po hemodialýze	5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne po hemodialýze

Starší pacienti

U starších pacientov sa má zväžiť možnosť poruchy funkcie obličiek a dávkovanie sa má upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť „Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek“). Má sa zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.

Trvanie liečby

Dĺžka liečby je zvyčajne 5 dní, ale môže sa upraviť v závislosti od stavu pacienta a odpovede na liečbu.

Dĺžka liečby je:

- 8 – 10 dní pri infekciách vírusom *Varicella zoster*
- 10 dní na liečbu herpetickej meningoencefalitídy; musí sa upraviť podľa stavu pacienta a jeho odpovede na liečbu
- 5 – 10 dní pri iných infekciách vírusom *Herpes simplex*
- 14 dní pri liečbe neonatálneho herpesu na mukokutánne infekcie (koža/oko/ústa)
- 21 dní na liečbu neonatálneho herpesu pre diseminované ochorenie alebo ochorenie centrálného nervového systému.

Trvanie profylaktickej liečby s Aciclovirom Noridem je určené dĺžkou rizikového obdobia.

Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie:

Každá dávka sa má podávať pomaly intravenózne (pumpou alebo infúziou) po dobu **minimálne jednej hodiny**.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo – aciklovir alebo valaciclovír alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Tento liek nepredstavuje liečbu ani profylaxiu post-zoster bolesti. Súbežné užívanie iných nefrotoxických liekov zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. Pri podávaní acikloviru IV s inými nefrotoxickými liekmi je potrebná opatrnosť. Pri nástupe bolesti obličiek sa musí zvážiť porucha funkcie obličiek a prerušenie liečby.

Opatrenia pri používaní

Stav hydratácie pacienta

Musí sa zabezpečiť dostatočný príjem tekutín najmä u pacientov s rizikom dehydratácie, najmä u starších pacientov, ako aj u pacientov, ktorí dostávajú aciklovir intravenózne alebo vysoké dávky perorálneho acikloviru.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a starší pacienti

Aciklovir sa vylučuje obličkami, preto sa musí dávka upraviť podľa klírens kreatinínu (pozri časť 4.2). U starších pacientov existuje pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, a preto sa u tejto skupiny pacientov musí zvážiť potreba zníženia dávky. Neurologické poruchy (pozri časť 4.8) sa pravdepodobne vyskytujú častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov s potenciálne zníženou funkciou obličiek. Starších pacientov a/alebo pacientov s poruchou funkcie je potrebné dôkladne monitorovať na prítomnosť týchto nežiaducich neurologických účinkov, ktoré sú zvyčajne po prerušení liečby reverzibilné (pozri časť 4.8).

Opatrenia súvisiace s intravenóznym podávaním

Intravenózne dávky sa musia podávať ako infúzia trvajúca po dobu minimálne jednej hodiny, aby sa zabránilo vyzrážaniu acikloviru v obličkách; treba sa vyhnúť rýchlym alebo bolusovým injekciám.

Pri podávaní prostredníctvom infúzneho vaku sa musí rekonštituovaný roztok acikloviru zriediť, pričom treba dávať pozor, aby sa neprekročila maximálna koncentrácia acikloviru 5 mg/ml na vak (pozri časti 4.8 a 6.6).

Pacientom, ktorí dostávajú aciklovir vo vysokých dávkach vo forme intravenózneho infúzie (napríklad na liečbu herpetickej encefalitídy), je potrebné venovať osobitnú pozornosť funkcii obličiek, najmä ak sú pacienti dehydratovaní alebo majú poškodenú funkciu obličiek. Rekonštituovaný roztok acikloviru na intravenóznou infúziou má približné pH 11,0 a nesmie sa podávať perorálne.

Pri injekčnom podávaní acikloviru boli hlásené prípady chýb v riedení. Pri podávaní acikloviru prostredníctvom infúzneho vaku je dôležité prísne dodržiavať postupy na rekonštitúciu a riedenie (pozri časť 6.6).

Predĺžená liečba

Predĺžená liečba alebo opakované podávanie acikloviru u pacientov s ťažkou imunopresiou môže viesť k selekcii vírusových kmeňov so zníženou citlivosťou na aciklovir, čo môže viesť k nedostatočnej odpovedi na pokračujúcu liečbu aciklovirom (pozri časť 5.1).

Pomocná látka so známym účinkom

250 mg injekčná liekovka

Tento liek obsahuje 26,1 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

500 mg injekčná liekovka

Tento liek obsahuje 52,2 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

- Iné nefrotoxické lieky

Riziko zvýšenej nefrotoxicity

Súbežné užívanie liekov s inherentnou renálnou toxicitou zvyšuje riziko nefrotoxicity. Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, musia sa dôkladnejšie sledovať testy funkcie obličiek.

Aciklovir sa vylučuje močom hlavne v nezmenenej forme aktívnou renálnou tubulárnou sekréciou. Akákoľvek súbežná liečba, ktorá konkuruje tomuto mechanizmu, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie acikloviru.

Probenecid a cimetidín týmto mechanizmom zvyšujú AUC acikloviru a znižujú renálny klírens acikloviru.

Vzhľadom na široký terapeutický index acikloviru však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí dostávajú aciklovir intravenózne pri súbežnom podávaní liekov, ktoré súťažia s aciklovirom o elimináciu, vzhľadom na potenciálne zvýšenie plazmatických hladín jedného alebo všetkých týchto liekov alebo ich metabolitov.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov sa pozorovalo zvýšenie plazmatických AUC acikloviru a inaktívneho metabolitu mykofenolát mofetilu, imunosupresíva používaného u pacientov po transplantácii.

Osobitná opatrnosť (s monitorovaním zmien funkcie obličiek) je potrebná aj pri súbežnom intravenóznom podávaní acikloviru s liekmi, ktoré ovplyvňujú iné aspekty fyziológie obličiek (napríklad cyklosporín alebo takrolimus).

- Lítium

Ak sa **lítium** podáva súbežne s vysokými dávkami acikloviru intravenózne, má sa starostlivo monitorovať sérové lítium kvôli potenciálnej toxicite lítia.

- Teofylín

V klinickej štúdií vykonanej u 5 mužských subjektov počas súbežného podávania s aciklovirom sa preukázalo približne 50 % zvýšenie AUC celkového podaného teofylínu. Pri súbežnom podávaní s aciklovirom sa odporúča stanovenie plazmatických koncentrácií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali teratogénny účinok u jedného druhu a pri veľmi vysokých dávkach. Avšak systémové podávanie acikloviru v medzinárodne uznávaných štandardných testoch nenaznačuje priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Post-marketingový register sledovania tehotných žien dokumentuje výsledky používania ktorejkoľvek liekovej formy acikloviru. Výsledky z tohto nepoukazujú na zvýšený výskyt vrodených chýb pri účastníkoch vystavených aciklovirom v porovnaní s bežnou populáciou a vrodené chyby neboli jednotné ani rovnakého typu, aby bolo možné nájsť spoločnú príčinu.

Absenciu rizika by však overili iba epidemiologické štúdie.

O použití acikloviru sa má uvažovať len vtedy, ak potenciálny prínos preváži možnosť neznámych rizík.

Dojčenie

Po perorálnom podaní 200 mg acikloviru päťkrát denne bola stanovená hodnota acikloviru v materskom mlieku v koncentrácii od 0,6 do 4,1-násobku príslušných plazmatických hladín. Tieto hladiny by mohli potenciálne vystaviť dojčatá dávke acikloviru až do 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri podávaní acikloviru dojčiacim ženám.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku acikloviru na plodnosť žien.

V štúdií s 20 mužskými pacientmi s normálnym počtom spermií sa preukázalo, že perorálne podávaný aciklovir v dávkach až 1 g denne po dobu až šiestich mesiacov nemá klinicky významný vplyv na počet, motilitu alebo morfológiu spermií. Zistenia zo štúdií fertility na zvieratách sú zahrnuté v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Intravenózne aciklovir je zvyčajne podávaný hospitalizovaným pacientom, a preto informácie o schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie sú zvyčajne relevantné.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by sledovali vplyv acikloviru na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Kategórie frekvencie spojené s nežiaducimi udalosťami uvedenými nižšie boli stanovené na základe údajov z klinických štúdií na klasifikáciu nežiaducich reakcií s vedomím, že tento výskyt sa môže líšiť v závislosti od indikácie.

Frekvencia iných nežiaducich reakcií sa nedala odhadnúť zo spontánnych hlásení z dôvodu nedostatku vhodných údajov na výpočet ich frekvencie.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich udalostí sú zoradené podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Neznáma frekvencia: trombocytopenia, leukopénia.

Poruchy imunitného systému:

Neznáma frekvencia: anafylaktické reakcie.

Poruchy nervového systému:

Neznáma frekvencia: bolesť hlavy, pocit opitosti.

Poruchy rovnováhy, ataxia a dysartria môžu byť spojené alebo pozorované izolovane a naznačujú cerebelárny syndróm.

Niekedy sú možné závažné neurologické poruchy, ktoré môžu odrážať symptómy encefalopatie a zahŕňajú zmätenosť, nepokoj, tras, myoklonus, kŕče, halucinácie, psychózu, ospalosť a kómu.

Tieto zvyčajne ustúpia po prerušení liečby.

Tieto neurologické príznaky sa zvyčajne pozorujú u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostali dávky vyššie ako odporúčané dávkovanie, alebo u starších pacientov (pozri časť 4.4). Môžu sa však pozorovať pri absencii týchto prispievajúcich faktorov. Prítomnosť týchto príznakov by mala spustiť vyšetrenie možného predávkovania (pozri časť 4.9).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Neznáma frekvencia: dyspnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha

Poruchy pečene a žľových ciest:

Časté: reverzibilné zvýšenie sérového bilirubínu a pečeňových enzýmov.

Neznáma frekvencia: akútne poškodenie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: svrbenie, vyrážka, žihľavka

Izolované prípady angioedému

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: zvýšené hodnoty močoviny a kreatinínu v krvi.

Predpokladá sa, že náhly vzostup hladín močoviny a kreatinínu v krvi súvisí s maximálnymi koncentraciami v krvnej plazme a stavom hydratácie pacienta. Aby sa predišlo tomuto účinku, liek je potrebné podávať pomalou infúziou po dobu jednej hodiny a nie formou intravenózneho bolusovej injekcie (pozri časť 4.2).

Neznáma frekvencia: akútne zlyhanie obličiek, najmä u starších účastníkov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek pri prekročení dávky, bolesť obličiek.

Bolesť obličiek môže byť spojená s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Riziko akútneho zlyhania obličiek zvyšuje každá situácia predávkovania a/alebo dehydratácie alebo kombinácia s nefrotoxickými liekmi. Tieto rizikové faktory by sa mali vyšetriť bez ohľadu na vek pacienta.

Riziku poruchy funkcie obličiek možno predísť dodržiavaním dávkovania, bezpečnostných opatrení pri používaní (najmä udržiavaním primeranej hydratácie) a pomalou rýchlosťou podávania (pozri časti 4.2, 4.4).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Neznáma frekvencia: únava, horúčka.

Časté: Zápalové kožné lézie alebo flebitída v mieste vpichu, ktoré môžu výnimočne viesť k nekróze, v prípade extravazácie alebo nedostatočného zriedenia roztoku.

Tieto zápalové lézie súvisia s alkalickým pH tohto lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).*

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Predávkovanie intravenóznym aciklovirom viedlo k zvýšeniu hodnôt sérového kreatinínu, močoviny v krvi a následnému zlyhaniu obličiek. V súvislosti s predávkovaním boli hlásené poruchy nervového systému zahŕňajúce zmätenosť, halucinácie, agitáciu, záchvat a kómu.

Liečba

U pacientov je nutné sledovať prejavy toxicity.

Predávkovanie týmto liekom možno zvládnuť hemodialýzou, nakoľko hemodialýza významne zvyšuje odstraňovanie acikloviru z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiace antivirotiká, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB01.

Aciklovir je špecifický inhibítor herpes vírusu s *in vitro* aktivitou proti vírusu *Herpes simplex* typu 1 a 2 a vírusu *Varicella zoster* (VZV).

Aciklovir po fosforylácii na aciklovir-trifosfát inhibuje syntézu vírusovej DNA. Prvý stupeň fosforylácie je sprostredkovaný výlučne špecifickým vírusovým enzýmom.

V prípade vírusov HSV a VZV je týmto enzýmom vírusová tymidínkináza, ktorá je prítomná iba v bunkách infikovaných vírusom.

Fosforylácia aciklovir-monofosfátu na di- a trifosfát je sprostredkovaná bunkovými kinázami.

Aciklovir-trifosfát je selektívny kompetitívny inhibítor vírusovej DNA polymerázy a začlenenie tohto nukleozidového analógu zastaví predlžovanie reťazca DNA, čím sa preruší syntéza vírusovej DNA.

Vírusová replikácia je tak zablokovaná.

Vďaka svojej duálnej selektivite aciklovir nezasahuje do metabolizmu zdravých buniek.

Štúdia veľkého počtu klinických izolátov počas kuratívnej alebo preventívnej liečby aciklovirom ukázala, že zníženie citlivosti na aciklovir je u imunokompetentných účastníkov extrémne zriedkavé.

U imunokompromitovaných účastníkov (ako sú príjemcovia transplantovaných orgánov a kostnej drene, účastníci, ktorí dostávajú chemoterapiu rakoviny a účastníci infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)), sa občas zistila znížená náchylnosť.

Pozorované zriedkavé prípady rezistencie sú vo všeobecnosti spôsobené nedostatočnou vírusovou tymidínkinázou a prejavujú sa nižšou virulenciou. Pozorovalo sa niekoľko prípadov zníženej citlivosti na aciklovir po zmenách buď tymidínkinázy alebo vírusovej DNA polymerázy. Virulencia týchto vírusov sa nezdá byť zmenená.

Klinické štúdie

Neexistujú žiadne informácie o účinku perorálnych alebo injekčných (intravenózných) foriem acikloviru na plodnosť u žien.

V štúdiu s 20 mužskými pacientmi s normálnym počtom spermií sa nepreukázalo, že perorálne podávaný aciklovir v dávkach do 1 g denne po dobu až šiestich mesiacov má klinicky významný vplyv na počet, motilitu alebo morfológiu spermií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Aciklovir sa črevom absorbuje len čiastočne.

Po dávkach 200 mg acikloviru podávaných každé štyri hodiny dospelým dosiahnu maximálne priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave (C_{ssmax}) 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Po podaní dávok 400 mg a 800 mg dospelým každé štyri hodiny sa pozorovalo zvýšenie C_{ssmax} proporcionálne nižšie ako dávka, pričom rýchlosti dosahovali 1,2 a 1,8 $\mu\text{g/ml}$ (5,3 a 8 μM).

Distribúcia

Aciklovir sa distribuuje do tkanív vrátane mozgu, obličiek, pľúc, pečene, svalov, vaginálnych sekrétov a herpetickej vezikulárnej tekutiny.

Priemerný distribučný objem 26 l ukazuje, že aciklovir sa distribuuje prostredníctvom celkového objemu vody v tele. Zdanlivé hodnoty po perorálnom podaní (V_d/F) sa pohybujú od 2,3 do 17,8 l/kg. Aciklovir sa relatívne slabšie viaže na plazmatické proteíny (9 – 33 %), a preto sa nepredpokladajú liekové interakcie na väzbovom mieste.

Hladiny acikloviru v mozgovomiechovom moku zodpovedajú približne 50 % z príslušnej hladiny v plazme.

Biotransformácia

Aciklovir sa vylučuje hlavne obličkami v nezmenenej forme. 9-(karboxy-metoxymetyl)guanín, hlavný metabolit acikloviru, predstavuje približne 10 – 15 % dávky vylúčenej močom.

Eliminácia

Priemerná systémová expozícia ($ASC_{0-\infty}$) acikloviru sa pohybuje medzi 1,9 a 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ po dávke 200 mg. U dospelých je terminálny plazmatický polčas acikloviru po intravenóznom podaní acikloviru približne 2,9 hodiny. Renálny klírens acikloviru ($CL_r=14,3$ l/h) je oveľa vyšší ako klírens kreatinínu, čo ukazuje, že tubulárna sekrécia spolu s glomerulárnou filtráciou pomáha eliminovať liek obličkami. Polčas a celkový klírens acikloviru závisí od funkcie obličiek. V dôsledku toho sa odporúča prispôbiť dávkovanie pacientom s poruchou funkcie obličiek. Terminálny plazmatický polčas u novorodencov (0 - 3 mesiace) liečených dávkami 10 mg/kg podávanými ako jednododinová infúzia každých 8 hodín bol 3,8 hodiny.

U starších jedincov sa celkový telesný klírens znižuje so zvyšujúcim sa vekom a je spojený so zníženým klírensom kreatinínu, hoci v plazmatickom terminálnom polčase je len malá zmena.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek bol priemerný terminálny polčas 19,5 hodiny. Priemerný polčas acikloviru bol 5,7 hodiny počas hemodialýzy. Plazmatické hladiny acikloviru sa počas dialýzy znížili približne o 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Výsledky širokého spektra testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* naznačili, že aciklovir nepredstavuje genetické riziko pre človeka.

Karcinogenita

V dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch sa aciklovir neprejavil ako karcinogénny.

Teratogenita

Systémové podávanie acikloviru v medzinárodne akceptovaných štandardných testoch nepreukázalo embryotoxické ani teratogénne účinky na králiky, potkany ani myši.

V neštandardnom teste na potkanoch sa pozorovali abnormality plodu, ale iba pri tak vysokých subkutánnych dávkach, ktoré by boli toxické pre matku. Klinický význam týchto zistení nie je jednoznačný.

Fertilita

Iba pri dávkach acikloviru, ktoré boli výrazne vyššie ako odporúčané terapeutické hodnoty, boli hlásené u potkanov a psov zväčša reverzibilné nežiaduce účinky na spermatogézu súvisiace s celkovou toxicitou. Dvojgeneračné štúdie na myšiach neodhalili žiadny vplyv (perorálne podávaného) acikloviru na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po rekonštitúcii pre 250 mg

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri 23 – 27 °C pod umelým svetlom a pri 2 - 8 °C po rozpustení v 10 ml vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Po rekonštitúcii pre 500 mg

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri 23 – 27 °C pod umelým svetlom a pri 2 - 8 °C po rozpustení v 20 ml vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Po riedení pre 250 mg

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 12 hodín pri 23 – 27 °C pri koncentrácii acikloviru 2,5 mg/ml po zriedení kompatibilnými roztokmi uvedenými v časti 6.6.

Po riedení pre 500 mg

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 12 hodín pri 23 – 27 °C pri koncentrácii acikloviru 5 mg/ml po zriedení kompatibilnými roztokmi uvedenými v časti 6.6.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a tie zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, alebo po dobu uvedenú vyššie pre chemickú a fyzikálnu stabilitu pri používaní, podľa toho, čo je kratšie, pokiaľ otvorenie/rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

250 mg:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I o objeme 10 ml, uzavretá brómbutylovou gumennou zátkou o 20 mm a hliníkovým uzáverom o 20 mm, s farebným (tmavomodrým) šróbovacím plastovým vrchnákom.

500 mg:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I o objeme 20 ml, uzavretá brómbutylovou gumennou zátkou o 20 mm a hliníkovým uzáverom o 20 mm, s farebným (žltým) šróbovacím plastovým vrchnákom.

Veľkosti balenia: 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musí sa pripraviť bezprostredne pred použitím. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Rekonštitúcia

Aciclovir Noridem sa má rekonštituovať použitím nasledujúcich objemov buď vody na injekciu alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), za vzniku roztoku obsahujúceho 25 mg acikloviru na 1 ml:

Formulovaný objem roztoku na rekonštitúciu

250 mg injekčná liekovka	10 ml
500 mg injekčná liekovka	20 ml

Z vypočítanej dávky určite vhodný počet a silu injekčných liekoviek, ktoré sa použijú.

Na rekonštitúciu každej injekčnej liekovky pridajte odporúčaný objem infúzneho roztoku a jemne ňou potraсте, až kým sa obsah injekčnej liekovky úplne nerozpustí.

Podávanie

Potrebná dávka Acicloviru Noridem sa má podávať pomalou intravenóznou infúziou počas jednej hodiny.

Po rekonštitúcii sa Aciclovir Noridem môže podávať infúznou pumpou s regulovanou rýchlosťou. Alternatívne sa rekonštituovaný roztok môže ďalej riediť na koncentráciu acikloviru nie väčšiu ako 5 mg/ml (0,5 % w/v) na infúzne podávanie.

Pridajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku k vybranému infúznemu roztoku, ako je odporúčané nižšie, a dobre ním potraсте, aby sa zabezpečilo primerané zmiešanie.

Pre deti a novorodencov, kde sa odporúča držať objem infúzneho roztoku na minime, sa odporúča, aby riedenie bolo založené na 4 ml rekonštituovaného roztoku (100 mg acikloviru) pridaného k 20 ml infúzneho roztoku.

Pre dospelých sa odporúča, aby sa používali infúzne vaky, ktoré obsahujú 100 ml infúzneho roztoku, aj keď sa tým dosiahne koncentrácia acikloviru podstatne pod 0,5 % w/v. Takže jeden 100 ml infúzny vak sa môže použiť pre akúkoľvek dávku medzi 250 mg a 500 mg acikloviru (10 a 20 ml rekonštituovaného roztoku), ale druhý vak sa musí použiť pre dávku medzi 500 mg a 1000 mg.

Ak je Aciclovir Noridem riedený v súlade s odporúčanými postupmi, je známe, že je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- injekčný roztok chloridu sodného 9mg/ml (0,9 %)
- intravenózna infúzia chloridu sodného (0,45 % w/v)
- intravenózna infúzia chloridu sodného (0,18 % w/v) a glukózy (4 % w/v)
- intravenózna infúzia chloridu sodného (0,45 % w/v) a glukózy (2,5 % w/v)
- intravenózna infúzia mliečnanu sodného (Hartmannov roztok)

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2021/01919-REG, 2021/01922-REG

Ak sa Aciclovir Noridem riedi v súlade s vyššie uvedeným postupom, koncentrácia acikloviru nebude vyššia ako 0,5 % w/v.

Pretože nie je prítomná žiadna antimikrobiálna konzervačná látka, rekonštitúcia a riedenie sa musia vykonať za úplne aseptických podmienok bezprostredne pred použitím a všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Rekonštituované alebo riedené roztoky sa nemajú uchovávať v chladničke.

Ak sa v roztoku pred infúziou alebo počas nej objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, liek sa má zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Aciclovir Noridem 250 mg prášok na infúzny roztok: 42/0039/23-S

Aciclovir Noridem 500 mg prášok na infúzny roztok: 42/0040/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023