

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aciklovir Noridem 250 mg prašak za otopinu za infuziju
Aciklovir Noridem 500 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 250 mg aciklovira (u obliku natrijeve soli).
Svaka bočica sadrži 500 mg aciklovira (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,14 mmol (ili 26,1 mg) natrija po bočici.
Ovaj lijek sadrži 2,27 mmol (ili 52,2 mg) natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aciklovir Noridem indiciran je kod imunokomprimitiranih bolesnika za:

- Infekcije virusom *Varicella zoster* (VZV)
- Infekcije virusom *Herpes simplex* (HSV)

Aciklovir Noridem indiciran je kod imunokompetentnih bolesnika za:

Infekcije virusom VZV

- Ozbiljni herpes zoster zbog opsega lezija ili njihove sposobnosti napredovanja
- Vodene kozice u trudnica kod kojih se osip javlja 8-10 dana prije poroda.
- Varicella u novorođenčadi
- U novorođenčadi prije bilo kakvog osipa, kada su se vodene kozice javile kod majke unutar 5 dana prije i 2 dana nakon poroda
- Teški oblici vodenih kozica u djece mlađe od 1 godine
- Komplikacije vodenih kozica, osobito varicella pneumonija

Infekcije virusom HSV

- Teška primarna infekcija genitalnim herpesom
- Liječenje akutnog herpetičnog gingivostomatitisa, kada funkcionalna nelagoda onemogućuje oralno liječenje
- Kaposi-Juliusbergov dermatitis (herpetični ekcem)
- Liječenje herpetičnog meningoencefalitisa

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega navedeno je u nastavku. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, doziranje se mora prilagoditi prema stupnju oštećenja bubrega (vidjeti odlomak: Bolesnici s oštećenjem bubrega).

Što se tiče preporuka za trajanje liječenja, pogledajte odlomak: Trajanje liječenja.

Doziranje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)

- Infekcije virusom *Varicella zoster* (VZV) 10 mg/kg svakih 8 sati; u trudnica 10-15 mg/kg svakih 8 sati;
- Virus *Herpes simplex* (HSV) (osim meningoencefalitisa): 5 mg/kg svakih 8 sati.
- Herpetični meningoencefalitis: 10 mg/kg svakih 8 sati.

Pedijatrijska populacija

U djece starije od 3 mjeseca

U djece u dobi od 3 mjeseca do 12 godina, doza se mora izračunati prema tjelesnoj težini.

- Infekcija virusom HSV (osim meningoencefalitisa) ili infekcija virusom VZV: 10 mg/kg svakih 8 sati, s maksimalnom dozom od 400 mg svakih 8 sati.
- HSV meningoencefalitis ili infekcija VZV-om u imunokompromitirane djece: 20 mg/kg svakih 8 sati, s maksimalnom dozom od 800 mg svakih 8 sati.

Novorođenčad

U novorođenčadi i dojenčadi do 3 mjeseca starosti, doza se izračunava prema tjelesnoj težini.

- Preporučeni režim doziranja za liječenje poznatog ili suspektog neonatalnog herpesa je 20 mg/kg tjelesne težine, primijenjen intravenski svakih 8 sati tijekom 21 dana za diseminiranu (proširenu) bolest i bolest središnjeg živčanog sustava, ili 14 dana za bolest ograničenu na kožu i sluznice.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Razmak između dvije doze i doziranje treba prilagoditi na temelju klirensa kreatinina u jedinicama od ml/min za odrasle i adolescente i u jedinicama od ml/min/1,73m² za dojenčad i djecu mlađu od 13 godina. Savjetuje se oprez kod primjene aciklovira infuzijom bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. U takvih bolesnika posebice je važno održavati adekvatnu hidraciju.

Preporučuju se sljedeće prilagodbe doze.

Preporučena prilagodba doze u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina s oštećenom funkcijom bubrega:

Klirens kreatinina	Preporučena jedinica doze i učestalost doziranja prema indikaciji	
	Infekcija virusom HSV ili virusom VZV (osim meningoencefalitisa)	Infekcije virusom VZV u imunokompromitirane djece ili herpetični meningoencefalitis
25-50 ml/min	5 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati	10 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati

10-25 ml/min	5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	10 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata
0 (anurija) do 10 ml/min	2,5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata
Bolesnici na hemodijalizi	2,5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata i nakon hemodijalize	5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata i nakon hemodijalize

Prilagodba doze u djece u dobi od 12 godina ili mlađe, dojenčadi i novorođenčadi s oštećenom funkcijom bubrega:

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Preporučena jedinica doze i učestalost doziranja prema indikaciji	
	Infekcija virusom HSV ili virusom VZV (osim meningoencefalitisa)	Infekcije virusom VZV u imunokompromitiranih bolesnika ili bolesnika s herpetičnim meningoencefalitisom
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno
0 (anurija) do 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno	5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno
Bolesnici na hemodijalizi	2,5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno nakon hemodijalize	5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno nakon hemodijalize

Starije osobe

U starijih bolesnika mora se uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i prilagoditi dozu u skladu s klirensom kreatinina (vidjeti dio „Doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega“).

Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju.

Pretili bolesnici

U pretilih bolesnika koji primaju intravenske doze aciklovira određene na temelju njihove stvarne tjelesne težine mogu se postići više koncentracije lijeka u plazmi. Stoga u pretilih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze, a naročito u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ili u starijih bolesnika.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovim lijekom obično je 5 dana, ali može se i prilagoditi u skladu s općim stanjem bolesnika i odgovorom na liječenje. Trajanje je:

- 8 do 10 dana za infekcije virusom *Varicella zoster*
- 10 dana za liječenje herpetičnog meningoencefalitisa; liječenje se mora prilagoditi prema stanju bolesnika i njegovom/njezinom odgovoru na liječenje
- 5 do 10 dana za druge infekcije virusom *Herpes simplex*
- 14 dana za liječenje neonatalnog herpesa za mukokutane infekcije (koža/oko/usta)
- 21 dan za liječenje neonatalnog herpesa za diseminiranu bolest ili bolest središnjeg živčanog sustava.

Trajanja profilaktičke primjene lijeka Aciklovir Noridem određuje se prema periodu trajanja rizika.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu:

Potrebnu dozu lijeka potrebno je primijeniti sporom intravenskom infuzijom (običnom ili s infuzijskom pumpom) **u trajanju od najmanje sat vremena.**

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (aciklovir) ili na vakiclovir ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Ovaj lijek ne primjenjuje se za liječenje ili profilaksu boli nakon zosteru. Istodobna primjena drugih nefrotoksičnih lijekova povećava rizik od oštećenja bubrega. Potreban je oprez ako se intravenski aciklovir primjenjuje istodobno s drugim nefrotoksičnim lijekovima. Pri pojavi boli u bubrezima treba razmotriti oštećenje bubrega i prekid liječenja.

Mjere opreza pri uporabi

Stanje hidracije bolesnika

Adekvatan unos tekućine mora se osigurati osobito u bolesnika s rizikom od dehidracije, osobito u starijih osoba, kao i u bolesnika koji primaju aciklovir intravenskim putem ili visoke doze oralnog aciklovira.

Bolesnici s oštećenjem bubrega i starije osobe

Budući da se aciklovir eliminira putem bubrega, doza se mora prilagoditi klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe vjerojatno imaju oslabljenu bubrežnu funkciju i stoga treba razmotriti smanjenje doze aciklovira u tih bolesnika.

Neurološki poremećaji (vidjeti dio 4.8) vjerojatno će se češće pojaviti u bolesnika s oštećenjem bubrega i u starijih bolesnika s potencijalno oslabljenom funkcijom bubrega.

Starije osobe i/ili bolesnici s oštećenjem bubrega moraju se pomno pratiti tijekom primjene lijeka kako bi se identificirale neurološke nuspojave, koje su obično reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

Mjere opreza pri intravenskoj primjeni lijeka

Intravenske doze treba davati u infuziji tijekom najmanje jednog sata kako bi se izbjeglo taloženje aciklovira u bubrezima; brzu infuziju ili injekciju u bolusu treba izbjegavati.

Kada se primjenjuje u vrećici za infuziju, rekonstituirana otopina aciklovira mora se razrijediti, pazeći da se ne prijeđe najveća koncentracija od 5 mg/ml aciklovira po vrećici (vidjeti dijelove 4.8 i 6.6).

Za bolesnike koji primaju aciklovir kao intravensku infuziju u visokim dozama (na primjer, za liječenje herpetičnog encefalitisa), posebnu pažnju potrebno je obratiti na funkciju bubrega, osobito kada su bolesnici dehidrirani ili imaju oštećenu funkciju bubrega. Rekonstituirana otopina aciklovira za intravensku infuziju ima pH od približno 11,0 i ne smije se primijeniti kroz usta.

Zabilježeni su slučajevi pogrešaka u razrjeđivanju kod primjene aciklovira injekcijom. Važno je strogo se pridržavati postupaka za rekonstituciju i razrjeđivanje pri primjeni aciklovira u vrećici za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Dugotrajno liječenje

Dugotrajno liječenje ili ponovljeni ciklusi uzimanja aciklovira u teško imunokompromitiranih bolesnika mogu rezultirati selekcijom virusnih sojeva sa smanjenom osjetljivošću na aciklovir, koji možda neće reagirati na nastavak liječenja aciklovirom (vidjeti dio 5.1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bočica od 250 mg:

Ovaj lijek sadrži 26,1 mg natrija po bočici, što odgovara 1,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Bočica od 500 mg:

Ovaj lijek sadrži 52,2 mg natrija po bočici, što odgovara 2,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

- Drugi nefrotoksični lijekovi

Rizik od povećane nefrotoksičnosti

Istodobna primjena lijekova koji su inherentno nefrotoksični povećava rizik od nefrotoksičnosti. Ako je takva kombinacija nužna, potrebno je pomnije pratiti pretrage funkcije bubrega.

Aciklovir se primarno eliminira nepromijenjen u urinu putem aktivne bubrežne tubularne sekrecije.

Svi lijekovi koji se istodobno primjenjuju, a natječu se s ovim mehanizmom, mogu povećati koncentracije aciklovira u plazmi.

Probenecid i cimetidin povećavaju AUC aciklovira ovim mehanizmom te smanjuju renalni klirens aciklovira.

Međutim, zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira, nikakva prilagodba doze nije potrebna.

U bolesnika koji primaju aciklovir intravenskim putem, potreban je oprez tijekom istodobne primjene lijekova koji se natječu s aciklovirom za eliminaciju, zbog mogućeg povećanja razina u plazmi jednog ili oba lijeka ili njihovih metabolita.

Porast AUC aciklovira u plazmi te neaktivnog metabolita mikofenolat mofetila, imunosupresora koji se primjenjuje u bolesnika nakon transplantacije, dokazani su kod istodobne primjene tih lijekova.

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

- Litij

Ako se **litij** primjenjuje istodobno s visokim dozama intravenskog aciklovira, potrebno je pomno pratiti litij u serumu zbog moguće toksičnosti litija.

- Teofilin

Porast od približno 50% u AUC-u ukupnog primijenjenog **teofilina** prikazan je u kliničkoj studiji provedenoj na 5 ispitanika muškog spola tijekom istodobne primjene s aciklovirom. Kod istodobne primjene s aciklovirom preporučuje se mjeriti koncentracije u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinička ispitivanja provedena na životinjama pokazala su teratogeni učinak kod jedne vrste i pri vrlo visokim dozama. Međutim, sustavna primjena aciklovira prema međunarodno prihvaćenim standardnim testovima ne ukazuje na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Post-marketinški registar trudnoća tijekom primjene aciklovira bilježi ishode trudnoća žena koje su bile izložene bilo kojoj formulaciji aciklovira. Podaci iz registra nisu pokazali povećanje broja prirođenih anomalija prilikom izlaganja acikloviru u odnosu na opću populaciju, a sve prirodene anomalije nisu pokazale jedinstven i dosljedan obrazac koji upućuje na zajednički uzrok pojavljivanja.

Međutim, samo bi epidemiološke studije mogle potvrditi nepostojanje rizika.

Primjena aciklovira se može razmotriti samo ako potencijalna korist nadmašuje moguće nepoznate rizike.

Dojenje

Nakon oralne primjene 200 mg aciklovira pet puta dnevno, aciklovir je detektiran u majčinom mlijeku u koncentracijama od 0,6 do 4,1 puta većim od onih u plazmi majke. Ove razine bi potencijalno izložile dojenčad dozama aciklovira od 0,3 mg/kg/dan.

Uzimajući u obzir gore navedeno i ozbiljnost stanja koja se namjeravaju liječiti lijekom Aciklovir Noridem, dojenje treba izbjegavati.

Plodnost

Nema podataka o učincima aciklovira na plodnost u žena.

U ispitivanju provedenom na 20 muškaraca s normalnim brojem spermija, oralna primjena aciklovira u dozama do 1 g dnevno kroz šest mjeseci nije imala klinički značajan utjecaj na broj spermija, njihov motilitet ili morfologiju. Nalazi kliničkih ispitivanja plodnosti provedenih na životinjama uključeni su u dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aciklovir za otopinu za infuziju (intravenskim putem) obično se koristi u hospitaliziranih bolesnika i podaci o sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima općenito nisu značajni.

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju aciklovira na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Kategorije učestalosti dolje navedenih nuspojava temeljene su na kliničkim ispitivanjima provedenim kako bi se nuspojave klasificirale, uz spoznaju da ta učestalost može varirati ovisno o indikaciji.

Učestalost ostalih nuspojava nije se mogla procijeniti iz spontanijh prijava zbog nedostatka odgovarajućih podataka za izračunavanje njihove učestalosti.

Za klasifikaciju nuspojava prema njihovoj učestalosti korištena je sljedeća konvencija:

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:

Nepoznata učestalost: Trombocitopenija, leukopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznata učestalost: Anafilaksija.

Poremećaji živčanog sustava:

Nepoznata učestalost: Glavobolja, osjećaji pijanstva.

Poremećaji ravnoteže, ataksija i dizatrija mogu biti povezani ili izolirani i ukazivati na cerebelarni sindrom.

Ponekad su mogući teški neurološki poremećaji koji mogu odražavati simptome encefalopatije i uključivati konfuziju, agitaciju, tremore, mioklonus, konvulzije, halucinacije, psihozu, omamljenost i komu.

Gore navedeni poremećaji obično su reverzibilni nakon prekida liječenja.

Gore navedeni neurološki poremećaji obično su zabilježeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji su primili doze iznad preporučene doze ili u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Međutim, mogući su i u odsutnosti tih predisponirajućih čimbenika. Prisutnost ovih simptoma trebala bi pokrenuti istragu o mogućem predoziranju (vidjeti dio 4.9).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Nepoznata učestalost: Dispneja.

Poremećaji probavnog sustava:

Često: Mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu.

Poremećaji jetre i žuči:

Često: Reverzibilni porast bilirubina i jetrenih enzima u serumu.

Nepoznata učestalost: Akutno oštećenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: svrbež, osip, urtikarija

Izolirani slučajevi angioedema

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Često: Porast ureje i kreatinina u krvi.

Brzi porast razina ureje i kreatinina u plazmi mogao bi biti povezano s vršnim koncentracijama u plazmi, kao i stanjem hidracije bolesnika. Kako bi se izbjegao taj učinak, lijek se ne smije primjenjivati kao intravenska injekcija u bolusu, već kao spora infuzija u trajanju od najmanje jednog sata (vidjeti dio 4.2).

Nepoznata učestalost: akutno zatajenje bubrega, osobito u starijih osoba ili bolesnika s oštećenjem bubrega ako se prekorači doza, bolovi u području bubrega.

Bolovi u području bubrega mogu biti povezani s bubrežnim zatajenjem (vidi dio 4.4).

Rizik od akutnog zatajenja bubrega povećava se u bilo kojoj situaciji predoziranja i/ili dehidracije ili kombinacijom s nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je provesti istraživanja ovih čimbenika rizika, bez obzira na dob bolesnika.

Rizik od oštećenja bubrega može se izbjeći poštivanjem propisanih doza i mjera opreza pri uporabi (osobito održavanjem adekvatne hidracije) i sporom primjenom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Nepoznata učestalost: Umor, vrućica.

Često: Upalne lezije kože ili flebitis na mjestu primjene, koji u iznimnim slučajevima mogu dovesti do nekroze, u slučaju ekstrapozacije ili nedovoljnog razrjeđenja otopine.

Te upalne lezije povezane su s alkalnom pH vrijednošću ovog lijeka.

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 i znakovi

Predoziranje tijekom intravenske primjene aciklovira može rezultirati povišenom razinom serumskog kreatinina, ureje i zatajenjem bubrega. Neurološki simptomi kao što su konfuzija, halucinacije, agitacija, konvulzije i koma opisani su u vezi s predoziranjem.

Liječenje predoziranja

Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se na vrijeme uočili znakovi toksičnosti. Hemodijaliza značajno povećava eliminaciju aciklovira iz krvotoka te se ona može smatrati postupkom izbora 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.

Aciklovir je specifičan inhibitor herpes virusa, s *in vitro* djelovanjem protiv *Herpes simplex* virusa tipova 1 i 2 i *Varicella zoster* virusa (VZV).

Nakon što je fosforilacijom pretvoren u aciklovir trifosfat, aciklovir inhibira sintezu virusne DNK. Prvi korak fosforilacije odvija se isključivo posredstvom specifičnog virusnog enzima.

Za viruse HSV i VZV ovaj enzim je virusna timidin kinaza, koja je prisutna samo u stanicama zaraženim virusom.

Fosforilacija aciklovir monofosfata u di- i trifosfat odvija se putem staničnih kinaza. Aciklovir trifosfat djeluje kao selektivni kompetitivni inhibitor virusne DNA polimeraze, a ugradnja ovog nukleozidnog analoga onemogućava produljenje lanca DNK, sprječavajući sintezu virusne DNK. Time se blokira replikacija virusa.

Zbog svoje dvostruke selektivnosti, aciklovir ne utječe na metabolizam zdravih stanica.

Ispitivanje velikog broja kliničkih izolata tijekom kurativnog ili preventivnog liječenja aciklovirom pokazala je da je smanjenje osjetljivosti na aciklovir iznimno rijetko kod imunokompetentnih ispitanika. U imunokompromitiranih bolesnika (kao što su primatelji presađenih organa i koštane srži, bolesnici koji imaju rak i primaju kemoterapiju te bolesnici zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV)), povremeno je pronađena smanjena osjetljivost.

Rijetki slučajevi rezistencije uglavnom su posljedica nedostatka virusne timidin kinaze i očituju se nižom virulencijom. Zabilježeno je nekoliko slučajeva smanjene osjetljivosti na aciklovir nakon promjena u timidin kinazi ili polimerazi virusne DNK. Čini se da virulencija ovih virusa nije promijenjena.

Klinička ispitivanja

Nema podataka o učincima aciklovira primijenjenog oralnim ili intravenskim putem na plodnost u žena.

U ispitivanju provedenom na 20 muškaraca s normalnim brojem spermija, oralna primjena aciklovira u dozama do 1 g dnevno kroz 6 mjeseci nije imala klinički značajan utjecaj na broj spermija, njihov motilitet ili morfologiju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aciklovir se samo djelomično apsorbira iz crijeva.

Prosječna vršna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ssmax}), nakon primjene doze aciklovira od 200 mg svaka četiri sata u odraslih, iznosila je 0,7 µg/ml (3,1 µmol).

Nakon primjene doza od 400 mg i 800 mg svaka četiri sata u odraslih bolesnika, zabilježen je porast razine C_{ssmax} , proporcionalno niži od doze, dosežući 1,2 µg/ml i 1,8 µg/ml (5,3 i 8 µmol).

Distribucija

Aciklovir se distribuira u tkivima uključujući mozak, bubrege, pluća, jetru, mišiće, vaginalni sekret i herpetičnu vezikularnu tekućinu.

Prosječni volumen distribucije od 26 l pokazuje da se aciklovir distribuira kroz ukupni volumen vode u tijelu. Prividne vrijednosti nakon oralne primjene (V_d/F) kreću se od 2,3 do 17,8 l/kg.

Vezanje aciklovira za proteine plazme je relativno nisko (9 do 33%) te se ne predviđaju interakcije povezane s istiskivanjem aciklovira s mjesta njegova vezanja.

Razine u cerebrospinalnoj tekućini su približno 50% u odnosu na razine u plazmi u stanju ravnoteže.

Biotransformacija

Aciklovir se primarno izlučuje putem bubrega nepromijenjen. 9-(karboksimetoksimetil) gvanin jedini je značajni metabolit aciklovira i čini otprilike 10 – 15% primijenjene doze prisutne u urinu.

Eliminacija

Prosječna sustavna izloženost ($ASC_{0-\infty}$) acikloviru varira između 1,9 i 2,2 µg*h/ml nakon doze od 200 mg. U odraslih osoba, poluvijek eliminacije aciklovira u plazmi nakon intravenske primjene je otprilike 2,9 sati. Renalni klirens aciklovira ($CL_R=14,3$ l/h) znatno je veći od klirensa kreatinina, što ukazuje da tubularna sekrecija, uz glomerularnu filtraciju doprinosi renalnoj eliminaciji lijeka. Poluvijek i ukupni klirens aciklovira ovise o bubrežnoj funkciji. Zbog toga se preporučuje prilagoditi dozu bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega. Poluvijek eliminacije u plazmi u novorođenčadi (0-3 mjeseca) liječene dozama od 10 mg/kg, primijenjenim kao jednosatna infuzija svakih 8 sati, bio je 3,8 sati.

U starijih bolesnika, ukupni klirens pada s povećanjem dobi, što je povezano s padom klirensa kreatinina, ali uz male promjene poluvijeka eliminacije u plazmi.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega prosječni poluvijek eliminacije bio je 19,5 sati. Srednji poluvijek eliminacije aciklovira tijekom hemodijalize iznosio je 5,7 sati. Razine aciklovira u plazmi smanjile su se približno 60% tijekom dijalize.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Rezultati velikog broja *in vitro* i *in vivo* testova mutagenosti ukazuju da aciklovir ne predstavlja opasnost za genetski materijal čovjeka.

Kancerogenost

Nije uočen kancerogeni učinak aciklovira u dugotrajnim studijama provedenim na štakorima i miševima.

Teratogenost

Aciklovir nije prouzročio embriotoksične ili teratogene učinke u štakora, kunića ili miševa, tijekom systemske primjene u standardnim, međunarodno priznatim testovima.

Fetalne abnormalnosti uočene su u nestandardnim testovima na štakorima, ali samo pri primjeni visokih potkožnih doza koje su toksične za majke. Klinička relevantnost tih rezultata nije poznata.

Plodnost

Opsežne reverzibilne nuspojave na spermatogenezu, povezane s općenitom toksičnošću kod štakora i pasa, prijavljene su samo kod doza aciklovira koje uvelike premašuju one koje se upotrebljavaju u terapijske svrhe. Studije na miševima provedene kroz dvije generacije nisu otkrile bilo kakav učinak (oralno primijenjenog) aciklovira na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (koristi se za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon rekonstitucije za 250 mg:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 24 sata pri temperaturi od 23-27°C pod umjetnim svjetlom i na temperaturi od 2-8°C nakon razrjeđivanja s 10 ml vode za injekciju ili otopinom za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon rekonstitucije za 500 mg:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 24 sata pri temperaturi od 23-27°C pod umjetnim svjetlom i na temperaturi od 2-8°C nakon razrjeđivanja s 20 ml vode za injekciju ili otopinom za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon razrjeđivanja za 250 mg:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 12 sati pri temperaturi od 23-27°C pri koncentraciji aciklovira od 2,5 mg/ml nakon razrjeđivanja s kompatibilnim otopinama navedenim u dijelu 6.6.

Nakon razrjeđivanja za 500 mg:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 12 sati pri temperaturi od 23-27°C pri koncentraciji aciklovira od 5,0 mg/ml nakon razrjeđivanja s kompatibilnim otopinama navedenim u dijelu 6.6.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C ili od gore navedenih vremena za kemijsku i fizikalnu stabilnost u primjeni, što god je kraće, osim ako se otvaranje/rekonstitucija/razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Neupotrijebljenu otopinu baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

250 mg:

Prozirne staklene bočice tip I kapaciteta 10 ml, zatvorene čepom od bromobutilne gume od 20 mm s aluminijским zatvaračem od 20 mm i plastičnom „turn off“ kapicom u boji (tamnoplava).

500 mg:

Prozirne staklene bočice tip I kapaciteta 20 ml, zatvorene čepom od bromobutilne gume od 20 mm s aluminijским zatvaračem od 20 mm i plastičnom *flip-off* kapicom u (tamnoplavoj) boji.

Veličine pakiranja: 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pripremiti neposredno prije uporabe. Neupotrijebljenu otopinu baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija:

Aciklovir Noridem potrebno je rekonstituirati korištenjem sljedećih volumena vode za injekciju ili otopinom za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila otopina koja sadrži 25 mg aciklovira po ml:

Volumen tekućine za rekonstituciju formulacije

Bočica od 250 mg 10 ml

Bočica od 500 mg 20 ml

Iz izračunate doze treba odrediti odgovarajući broj i jačinu bočica koje će se koristiti.

Za rekonstituciju svake bočice potrebno je dodati preporučeni volumen tekućine za infuziju i lagano protresti dok se sadržaj bočice potpuno ne otopi.

Primjena

Potrebnu dozu lijeka Aciklovir Noridem potrebno je primijeniti sporom intravenskom infuzijom u trajanju od sat vremena.

Nakon rekonstitucije Aciklovir Noridem može se primijeniti infuzijskom pumpom s kontroliranim protokom. Alternativno, rekonstituirana otopina može se dodatno razrijediti kako bi se dobila koncentracija aciklovira ne veća od 5 mg/ml (0,5 % w/v) za primjenu putem infuzije.

Potrebni volumen rekonstituirane otopine dodati u odabranu otopinu za infuziju, po donjim preporukama, te dobro protresti kako bi se otopina dobro izmiješala.

U djece i novorođenčadi, gdje se preporuča držati volumen infuzijske tekućine na minimumu, preporuča se razrjeđivanje 4 ml rekonstituirane otopine (100 mg aciklovira) s 20 ml otopine za infuziju.

U odraslih se preporuča uporaba infuzijskih vrećica koje sadrže 100 ml tekućine za infuziju, čak i ako to rezultira koncentracijom aciklovira znatno ispod 0,5 % w/v. Tako se jedna infuzijska vrećica od 100 ml može koristiti za bilo koju dozu od 250 mg i 500 mg aciklovira (10 i 20 ml rekonstituirane otopine), dok se za doze između 500 i 1000 mg mora koristiti druga vrećica.

Kada se lijek razrijedi u skladu s gornjim uputama, Aciklovir Noridem kompatibilan je sa sljedećim tekućinama za infuziju:

- Otopina za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %)
- Intravenska infuzija natrijevog klorida (0,45 % w/v)
- Intravenska infuzija natrijevog klorida (0,18 % w/v) i glukoze (4 % w/v)
- Intravenska infuzija natrijevog klorida (0,45 % w/v) i glukoze (2,5 % w/v)
- Složena intravenska infuzija natrijevog laktata (Hartmannova otopina).

Razrijeđen u skladu s gore navedenim uputama, Aciklovir Noridem dat će koncentraciju aciklovira ne veću od 0,5% w/v.

S obzirom da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse, rekonstitucija i otapanje se moraju obaviti ili u potpuno aseptičkim uvjetima, neposredno prije uporabe, a sva neupotrijebljena otopina mora se baciti. Rekonstituirane ili razrijeđene otopine ne smiju se čuvati u hladnjaku.

Ukoliko se tijekom ili primjene otopina zamuti ili se pojave kristalići, otopina se mora baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou 1,
Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cipar

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

Aciklovir Noridem 250 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-132261989

Aciklovir Noridem 500 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-273345108

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12.12.2022. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2025.