

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Noridem, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Aciclovir Noridem, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg acyklowiru (w postaci acyklowiru sodu).
Każda fiolka zawiera 500 mg acyklowiru (w postaci acyklowiru sodu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1,14 mmol (lub 26,1 mg) sodu w fiolce.

Produkt leczniczy zawiera 2,27 mmol (lub 52,2 mg) sodu w fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aciclovir Noridem jest wskazany do stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w następujących przypadkach:

- Zakażenia wirusem *Varicella zoster* (ang. *Varicella zoster virus*, VZV)
- Zakażenia wirusem *Herpes simplex* (ang. *Herpes simplex virus*, HSV)

Produkt leczniczy Aciclovir Noridem jest wskazany do stosowania u pacjentów z prawidłową odpornością w następujących przypadkach:

Zakażenia wirusem *Varicella zoster* (VZV)

- Półpasiec o ciężkim przebiegu ze względu na rozległość zmian patologicznych lub ich dalszy rozwój.
- Ospa wietrzna u kobiet w ciąży, u których występuje wysypka na 8-10 dni przed porodem.
- Ospa wietrzna u noworodków.
- Przed wystąpieniem wysypki u noworodków, gdy początek ospy wietrznej u matki miał miejsce w okresie pomiędzy 5 dni przed porodem i 2 dni po porodzie.
- Ospa wietrzna o ciężkim przebiegu u dzieci w wieku poniżej 1 roku.
- Powikłania ospy wietrznej, w szczególności wirusowe zapalenie płuc.

Zakażenia wirusem *Herpes simplex* (HSV)

- Pierwotne opryszczkowe zakażenie narządów płciowych o ciężkim przebiegu.
- Leczenie opryszczkowego zapalenia jamy ustnej i dziąseł o ciężkim przebiegu, gdy odczuwany

- dyskomfort uniemożliwia leczenie doustne.
- Wyprysk opryszczkowy (*eczema herpeticum*).
 - Leczenie opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest podane poniżej. W przypadku pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek dawka musi zostać dostosowana w zależności od nasilenia zaburzeń czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek”). Aby zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi czasu trwania leczenia, patrz „Czas trwania leczenia”.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Osoby dorosłe i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

- Zakażenia wirusem *Varicella zoster* (VZV): 10 mg/kg masy ciała (mc.) co 8 godzin; od 10 do 15 mg/kg mc. co 8 godzin w przypadku kobiet w ciąży.
- Zakażenia wirusem *Herpes simplex* (HSV) (z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu): 5 mg/kg mc. co 8 godzin.
- Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu: 10 mg/kg mc. co 8 godzin.

Pacjenci z otyłością muszą przyjmować zalecaną dawkę dla dorosłych w oparciu o prawidłową masę ciała, a nie w oparciu o rzeczywistą masę ciała.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy

Dawka dla dzieci w wieku pomiędzy 3 miesiące a 12 lat musi być obliczana na podstawie masy ciała.

- Zakażenie wirusem *Herpes simplex* (z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu) lub zakażenia wirusem *Varicella zoster*: 10 mg/kg mc. co 8 godzin, maksymalna dawka 400 mg co 8 godzin.
- Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu lub zakażenie wirusem *Varicella zoster* u dzieci z obniżoną odpornością: 20 mg/kg mc. co 8 godzin, maksymalna dawka to 800 mg co 8 godzin.

Noworodki

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku do 3 miesięcy dawka musi być obliczana na podstawie masy ciała.

- W przypadku rozpoznanego lub podejrzanego zakażenia wirusem opryszczki u noworodka, zalecana dawka wynosi 20 mg/kg mc. dożylnie co 8 godzin przez 21 dni w przypadku zakażenia rozsianego oraz zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, lub przez 14 dni w przypadku choroby ograniczonej do skóry i błon śluzowych.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Przerwa między dwiema dawkami oraz dawka powinny być dostosowane na podstawie klirensu kreatyniny wyrażonego w mL/min u dorosłych i młodzieży oraz w mL/min/1,73 m² powierzchni ciała (pc.) u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 13 lat. Należy zachować ostrożność podczas podawania acyklowiru pacjentom z zaburzeniem czynności nerek. W przypadku takich pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów.

Proponowane są następujące dostosowania dawek.

Dostosowanie dawki zalecane u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z zaburzeniem czynności nerek

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka i częstość jej podawania zgodnie ze wskazaniem	
	Zakażenie HSV lub VZV (z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu)	Zakażenie VZV u pacjentów z obniżoną odpornością lub opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
25-50 mL/min	5 mg/kg masy ciała co 12 godzin	10 mg/kg masy ciała co 12 godzin
10-25 mL/min	5 mg/kg masy ciała co 24 godzin	10 mg/kg masy ciała co 24 godzin
0 (anuria) do 10 mL/min	2,5 mg/kg masy ciała co 24 godzin	5 mg/kg masy ciała co 24 godzin
Pacjenci poddawani hemodializie	2,5 mg/kg masy ciała co 24 godziny i po hemodializie	5 mg/kg masy ciała co 24 godziny i po hemodializie

Dostosowanie dawki u dzieci w wieku 12 lat i młodszych, niemowląt oraz noworodków z zaburzeniem czynności nerek

Klirens kreatyniny (mL/min/1,73 m ² pc.)	Zalecana dawka i częstość jej podawania zgodnie ze wskazaniem	
	Zakażenie HSV lub VZV (z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu)	Zakażenie VZV u pacjentów z obniżoną odpornością lub opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
25-50 mL/min/1,73 m ² pc.	10 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę	20 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę
10-25 mL/min/1,73 m ² pc.	5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę	10 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę
0 (anuria) do 10 mL/min/1,73 m ² pc.	2,5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę	5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę
Pacjenci poddawani hemodializie	2,5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, po hemodializie	5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, po hemodializie

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy wziąć pod uwagę możliwość zaburzonej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny (patrz „Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek”).

Należy zapewnić odpowiednią ilość przyjmowanych płynów przez pacjentów.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia wynosi zazwyczaj 5 dni, jednak może zostać dostosowany w zależności od stanu zdrowia pacjenta i reakcji na leczenie. Czas trwania leczenia wynosi:

- 8-10 dni w przypadku zakażenia wirusem *Varicella zoster*
- 10 dni w przypadku opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu; czas ten musi zostać dostosowany w zależności od stanu zdrowia pacjenta i reakcji na leczenie
- 5-10 dni w przypadku innych zakażeń wirusem *Herpes simplex*

- 14 dni w przypadku zakażenia wirusem opryszczki u noworodków obejmujące zakażenia skóry i błon śluzowych (skóra/oko/usta)
- 21 dni w przypadku zakażenia wirusem opryszczki u niemowląt występujące jako zakażenie rozsiane lub zakażenie ośrodkowego układu nerwowego.

Czas trwania profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Aciclovir Noridem zależy od długości okresu zagrożenia zakażeniem.

Sposób podawania

Podanie wyłącznie dożylnie.

Każda dawka powinna być powoli wstrzykiwana dożylnie (za pomocą pompy lub infuzji)

przez co najmniej godzinę.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną – acyklowir, lub walacyklowir, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia bólu po przebytych półpaścu ani w celu profilaktyki.

Jednoczesne stosowanie innych nefrotoksycznych produktów leczniczych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas dożylnego podawania acyklowiru w skojarzeniu z innymi lekami nefrotoksycznymi.

W przypadku wystąpienia bólu nerek należy rozważyć zaburzenia czynności nerek i zakończenie leczenia.

Środki ostrożności podczas stosowania

Stan nawodnienia pacjenta

Należy zapewnić przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów, w szczególności w przypadku pacjentów zagrożonych odwodnieniem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, jak i u pacjentów dożylnie przyjmujących acyklowir lub przyjmujących doustnie acyklowir w dużych dawkach.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i pacjenci w wieku podeszłym

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, dlatego dawka musi być dostosowana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być zmniejszona i w związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki acyklowiru w tej grupie pacjentów.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń neurologicznych (patrz punkt 4.8) jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku, u których może występować zmniejszenie czynności nerek.

Należy ściśle monitorować pacjentów w podeszłym wieku i (lub) pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, aby rozpoznać takie neurologiczne działania niepożądane, które zazwyczaj ustępują po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Środki ostrożności związane z podaniem dożylnym

Dawki stosowane dożylnie należy podawać w postaci infuzji przez co najmniej jedną godzinę, w celu uniknięcia wytrącania się acyklowiru w nerkach. Należy unikać szybkiego podawania produktu leczniczego ani nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie).

W przypadku używania worka infuzyjnego należy rozcieńczyć odtworzony roztwór acyklowiru, uważając, aby nie przekroczyć maksymalnego stężenia 5 mg/mL acyklowiru na worek (patrz punkty 4.8 i 6.6).

U pacjentów przyjmujących dożylnie duże dawki acyklowiru (np. w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu) należy zwrócić szczególną uwagę na czynność nerek, zwłaszcza, gdy pacjenci są odwodnieni lub występuje u nich zaburzona czynność nerek. Odtworzony roztwór acyklowiru do podawania dożylnego ma pH około 11,0 i nie powinien być podawany doustnie.

Odnotowano przypadki pomyłek związanych z rozcieńczaniem podczas podawania acyklowiru we wstrzyknięciu. Ważne jest, aby dokładnie przestrzegać procedur związanych z rekonstytucją i rozcieńczaniem podczas podawania acyklowiru używając worka infuzyjnego (patrz punkt 6.6).

Długotrwałe leczenie

Długotrwałe leczenie lub wielokrotne podawanie acyklowiru u pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością może powodować wyselekcjonowanie szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir, mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem (patrz punkt 5.1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Fiolka 250 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 26,1 mg sodu w fiolce, co odpowiada 1,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolka 500 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 52,2 mg sodu w fiolce, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia, które należy wziąć pod uwagę

- Inne nefrotoksyczne produkty lecznicze

Ryzyko zwiększonej nefrotoksyczności

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o toksycznym wpływie na nerki zwiększa ryzyko nefrotoksyczności. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność nerek. Acyklowir jest usuwany z organizmu głównie w niezmienionej postaci z moczem poprzez mechanizm aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych.

Wszystkie inne leki, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększyć stężenie acyklowiru w osoczu.

Probenecyd i cymetydyna poprzez ten mechanizm zwiększają wartość AUC acyklowiru i zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru.

Jednakże, nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru.

W przypadku pacjentów przyjmujących dożylnie acyklowir należy zachować ostrożność podczas podawania innych produktów leczniczych, które współzawodniczą z acyklowirem o mechanizm wydalania, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia w osoczu jednego lub obu leków bądź ich metabolitów.

W przypadku jednoczesnego podawania acyklowiru i mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządu, zaobserwowano zwiększenie wartości AUC acyklowiru w osoczu i nieaktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu. Należy ponadto zachować ostrożność (i monitorować czynność nerek), podczas jednoczesnego dożylnego podawania acyklowiru wraz z produktami leczniczymi, które wpływają na inne aspekty czynności nerek (np. cyklosporyna lub takrolimus).

- Lit

Jeśli **lit** jest jednocześnie podawany wraz z dużymi dożylnymi dawkami acyklowiru, należy dokładnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi ze względu na ryzyko jego toksyczności.

- Teofilina

Badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem 5 mężczyzn wykazało, że jednoczesne podawanie acyklowiru zwiększa wartość AUC całkowitej podawanej **teofiliny** o około 50%. Zaleca się oznaczanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego podawania z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach w przypadku jednego gatunku wykazano działanie teratogenne po podaniu bardzo dużych dawek. Jednakże, ogólnoustrojowe podanie acyklowiru, w ramach międzynarodowych standardowych testów, nie wykazuje bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Rejestry ciąży z okresu po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu przedstawiają dane dotyczące kobiet, którym w okresie ciąży podawano acyklowir w jakiegokolwiek postaci. Dane z rejestru nie wskazują na zwiększenie wad wrodzonych u pacjentów narażonych na acyklowir w porównaniu z ogólną populacją. Nie wykazano również aby któraś z wad wrodzonych była swoista dla acyklowiru ani nie wykazano żadnej spójności w odniesieniu do ich wspólnej przyczyny. Jednakże, tylko badania epidemiologiczne mogłyby potwierdzić brak ryzyka.

Stosowanie acyklowiru należy rozważyć wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwość wystąpienia nieznanego ryzyka.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę wykryto obecność acyklowiru w mleku ludzkim w stężeniu od 0,6 do 4,1 razy większym niż stężenie w osoczu. Takie stężenie w mleku ludzkim mogłoby spowodować przyjmowanie acyklowiru przez niemowlęta karmione piersią w dawkach do 0,3 mg/kg mc. na dobę.

W związku z powyższym i ciężkością chorób podlegających leczeniu produktem Aciclovir Noridem, nie należy karmić piersią podczas trwania leczenia.

Płodność

Brak informacji dotyczących wpływu acyklowiru na płodność u kobiet.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu wykazano, że acyklowir podawany doustnie w dawce do 1 g na dobę przez maksymalnie sześć miesięcy, nie miał klinicznie istotnego wpływu na liczbę plemników, ich ruchliwość lub budowę. Dane z badań prowadzonych na zwierzętach dotyczące ich płodności, patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acyklowir w postaci roztworu do wstrzykiwań (dożylnych) jest zazwyczaj podawany hospitalizowanym pacjentom, stąd też informacja o wpływie produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie ma tu zazwyczaj zastosowania. Nie przeprowadzono żadnych badań mających na celu ocenę wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Kategorie częstości występowania przypisane do poniższych działań niepożądanych zostały ustalone na podstawie danych z badań klinicznych mających na celu sklasyfikowanie działań niepożądanych, wiedząc, że częstość może się różnić w zależności od wskazania.

Częstości innych działań niepożądanych nie można oszacować na podstawie zgłoszeń spontanicznych ze względu na brak odpowiednich danych do obliczenia ich częstości.

W ocenie częstości działań niepożądanych przyjęto następującą klasyfikację:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Nieczęsto ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: małopłytkowość, leukopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: ból głowy, objawy jak po spożyciu alkoholu.

Zaburzenia równowagi, ataksja i dyzartria mogą występować razem lub osobno, a ich obecność może wskazywać na zespół mózdkowy.

Czasami mogą występować ciężkie zaburzenia neurologiczne, które mogą powodować objawy jak w encefalopatii oraz obejmować splątanie, pobudzenie, drżenie, mioklonie, drgawki, omamy, psychozę, senność i śpiączkę.

Zazwyczaj ustępują one po przerwaniu leczenia.

Takie objawy neurologiczne można zazwyczaj zaobserwować u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, którzy otrzymali większą niż zalecana dawka lub u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Jednakże mogą występować również w przypadku braku wymienionych czynników predisponujących. W przypadku wystąpienia takich objawów należy przeprowadzić badania w kierunku ewentualnego przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: przemijające, zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych.

Częstość nieznana: ostre uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, pokrzywka.

Pojedyncze przypadki obrzęku naczynioruchowego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy.

Uważa się, że szybkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy jest powiązane z maksymalnym stężeniem acyklowiru w osoczu oraz ze stanem nawodnienia organizmu pacjenta. W celu uniknięcia takiego działania, tego produktu leczniczego nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie), ale w powolnej infuzji przez co najmniej jedną godzinę (patrz punkt 4.2).

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zwłaszcza w przypadku przekroczenia dawki, ból nerek. Ból nerek może być związany z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek jest zwiększone w wyniku przedawkowania i (lub) odwodnienia organizmu pacjenta lub poprzez skojarzone stosowanie z nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Należy przeprowadzić badania w kierunku tych czynników ryzyka, niezależnie od wieku pacjenta.

Ryzyka zaburzenia czynności nerek można uniknąć, stosując odpowiednią dawkę, przestrzegając ostrzeżeń dotyczących stosowania (szczególnie utrzymania odpowiedniego stanu nawodnienia pacjenta) oraz podając produkt leczniczy w powolnej infuzji (patrz punkty 4.2, 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zmęczenie, gorączka.

Często: zapalne zmiany skórne lub zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, które może czasami prowadzić do martwicy tkanek w przypadku wynaczynienia lub niewystarczającego rozcieńczenia roztworu.

Takie zmiany zapalne są związane z alkalicznym pH produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działanie niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie acyklowiru podawanego dożylnie powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, mocznika we krwi i w następstwie zaburzenie czynności nerek. Po przedawkowaniu zaobserwowano objawy neurologiczne takie jak splątanie, omamy, pobudzenie, drgawki i śpiączkę.

Sposób postępowania

Należy uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy zatrucia. Hemodializa w znacznym stopniu usuwa acyklowir z krwi i może być rozważana jako metoda postępowania w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu, nukleozydy inukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB01.

Acyklowir jest specyficznym inhibitorem wirusa opryszczki, który w warunkach *in vitro* hamuje namnażanie się wirusów *Herpes simplex* typu 1 i 2 oraz wirusa *Varicella zoster* (VZV).

Acyklowir po fosforylacji do trifosforanu acyklowiru hamuje syntezę wirusowego DNA.

W pierwszym etapie fosforylacji pośredniczy wyłącznie specyficzny enzym wirusowy.

W przypadku wirusów HSV i VZV to wirusowa kinaza tymidynowa, która jest obecna wyłącznie w komórkach zakażonych wirusem.

Fosforylacja monofosforanu acyklowiru do difosforanu, a następnie do trifosforanu jest możliwa wskutek działania enzymów komórkowych. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA. Jest przez nią wbudowywany w wirusowe DNA i hamuje jego replikację, wskutek czego powoduje przerwanie syntezy wirusowego DNA. W efekcie zablokowana zostaje replikacja wirusa.

Ze względu na swoją podwójną selektywność acyklowir nie zakłóca metabolizmu zdrowych komórek. Badanie przeprowadzone na dużej liczbie klinicznych izolatów pochodzących od pacjentów leczonych (także zapobiegawczo) acyklowirem wykazało, że wirus o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir niezwykle rzadko występuje u pacjentów immunokompetentnych (tzn. o prawidłowej odporności). U pacjentów z zaburzoną odpornością [takich jak pacjenci, którym przeszczepiono narząd lub szpik kostny, pacjentów w trakcie chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, a także osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)] sporadycznie występował wirus o zmniejszonej wrażliwości.

Odnotowane rzadkie przypadki oporności na acyklowir zasadniczo spowodowane były niedoborem wirusowej kinazy tymidynowej co prowadziło do zmniejszonej zjadliwości. Opisywano kilka przypadków zmniejszonej wrażliwości na acyklowir będących wynikiem zmian dotyczących kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA wirusa. Zjadliwość tych wirusów wydaje się niezmienną.

Badania kliniczne

Nie ma danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność u kobiet, stosowanego doustnie lub we wstrzyknięciu dożylnym.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu wykazano, że acyklowir podawany doustnie w dawce do 1 g na dobę przez maksymalnie sześć miesięcy, nie miał klinicznie istotnego wpływu na liczbę plemników, ich ruchliwość lub budowę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acyklowir jest tylko częściowo wchłaniany przez jelito.

U dorosłych średnie największe stężenie w stanie stacjonarnym (C_{ssmax}) po podaniu acyklowiru w dawce 200 mg co cztery godziny wynosiło 0,7 mikrogramów/mL (3,1 mikromoli).

U dorosłych po podaniu acyklowiru w dawce 400 mg i 800 mg co cztery godziny zaobserwowano proporcjonalnie mniejsze wartości C_{ssmax} w porównaniu do dawki, i wynosiły one odpowiednio

1,2 mikrogramów/mL (5,3 mikromoli) oraz 1,8 mikrogramów/mL (8 mikromoli).

Dystrybucja

Acyklowir jest dystrybuowany do tkanek, w tym do mózgu, nerek, płuc, wątroby, mięśni, wydzielin z pochwy i do płynu w pęcherzykach opryszczki.

Średnia objętość dystrybucji 26 L wskazuje, że acyklowir jest dystrybuowany poprzez całkowitą objętość wody w organizmie. Obserwowane wartości objętości dystrybucji po podaniu doustnym (Vd/F) wynoszą od 2,3 do 17,8 L/kg.

Acyklowir wiąże się w niewielkim stopniu z białkami osocza (od 9 do 33%) i mało prawdopodobne są interakcje związane z wypieraniem acyklowiru przez inne leki z miejsc wiązania.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 50% stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

Metabolizm

Acyklowir jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Główny metabolit acyklowiru, 9-karboksymetoksymetyloguanina, stanowi od 10 do 15% dawki wydalonej w moczu.

Eliminacja

Średnia ogólnoustrojowa ekspozycja ($ASC_{0-\infty}$) na acyklowir waha się od 1,9 do 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ po dawce 200 mg. U dorosłych okres półtrwania acyklowiru w końcowej fazie eliminacji po dożylnym podaniu acyklowiru wynosi około 2,9 godziny. Klirens nerkowy acyklowiru ($CL_R=14,3\text{ L/h}$) jest znacznie większy niż klirens kreatyniny, co wskazuje, że w wydalaniu leku oprócz przesączania kłębuszkowego bierze udział wydzielanie kanalikowe. Okres półtrwania i całkowity klirens acyklowiru zależą od czynności nerek. Dlatego zaleca się dostosować dawkę acyklowiru u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W przypadku noworodków i niemowląt (w wieku od 0 do 3 miesięcy) leczonych dawkami acyklowiru wynoszącymi 10 mg/kg mc. i podawanej w jednogodzinnej infuzji co 8 godzin okres półtrwania wynosił 3,8 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się z wiekiem i jest powiązany ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, chociaż zmiana okresu półtrwania acyklowiru w osoczu jest nieduża.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł 19,5 godziny. Podczas hemodializy średni okres półtrwania acyklowiru wyniósł 5,7 godziny. Stężenie acyklowiru w osoczu zmniejszyło się o około 60% podczas dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Wyniki licznych badań dotyczących mutageniczności przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują na małe prawdopodobieństwo tego, że acyklowir stanowi zagrożenie genetyczne dla człowieka.

Rakotwórczość

W długookresowych badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego acyklowiru.

Teratogenność

Ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru, w uznanych międzynarodowo standardowych testach, nie powodowało działania embriotoksycznego ani teratogennego u królików, szczurów ani myszy.

W niestandardowych badaniach na szczurach występowanie wad płodów odnotowano jedynie po podaniu podskórnym acyklowiru w tak dużych dawkach, że były toksyczne dla matek. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Wpływ na płodność

Odnotowano przemijające w znacznym stopniu działania niepożądane na spermatogenezę związane z ogólną toksycznością jedynie w przypadkach podania szczurom i psom dawek acyklowiru znacząco większych niż dawki terapeutyczne. Badania obejmujące dwa pokolenia myszy nie wykazały żadnego wpływu acyklowiru (podawanego doustnie) na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po rekonstytucji 250 mg

Wykazano stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze od 23°C do 27°C w sztucznym świetle oraz w temperaturze od 2°C do 8°C, po rozpuszczeniu w 10 mL wody do wstrzykiwań lub w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.

Po rekonstytucji 500 mg

Wykazano stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze od 23°C do 27°C w sztucznym świetle i w temperaturze od 2°C do 8°C, po rozpuszczeniu w 20 mL wody do wstrzykiwań lub w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.

Po rozcieńczeniu 250 mg

Wykazano stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 12 godzin w temperaturze od 23°C do 27°C przy stężeniu acyklowiru wynoszącym 2,5 mg/mL po rozcieńczeniu z kompatybilnymi roztworami wymienionymi w punkcie 6.6.

Po rozcieńczeniu 500 mg

Wykazano stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 12 godzin w temperaturze od 23°C do 27°C przy stężeniu acyklowiru wynoszącym 5,0 mg/mL po rozcieńczeniu z kompatybilnymi roztworami wymienionymi w punkcie 6.6.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub nie przekraczać czasów podanych powyżej dla chemicznej i fizycznej stabilności, w zależności od tego, który z nich jest krótszym, chyba, że metoda otwierania / rekonstytucji / rozcieńczania została przeprowadzona w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

250 mg

Fiolka o pojemności 10 mL z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej o grubości 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem o grubości 20 mm i nakładką z PP typu *flip-off* (w kolorze ciemnoniebieskim) w tekturowym pudełku.

500 mg

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej o grubości 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem o grubości 20 mm i nakładką z PP typu *flip-off* (w kolorze żółtym) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przygotować natychmiast przed użyciem. Wszelkie niewykorzystane roztwory należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja

Rekonstytucję produktu leczniczego Aciclovir Noridem należy przeprowadzać przy użyciu podanych objętości wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań, tak aby uzyskać roztwór zawierający 25 mg acyklowiru na mL:

Objętość roztworu do rekonstytucji

Fiolka 250 mg	10 mL
Fiolka 500 mg	20 mL

Na podstawie wyliczonej dawki należy ustalić odpowiednią liczbę i wielkość potrzebnych fiolek. W celu rekonstytucji zawartości poszczególnych fiolek należy dodać do każdej z nich zalecaną objętość roztworu do infuzji i delikatnie wstrząsnąć fiolką, aż do całkowitego rozpuszczenia zawartości fiolek.

Sposób podawania

Wymaganą dawkę produktu leczniczego Aciclovir Noridem należy podawać poprzez powolną infuzję dożylną trwającą co najmniej jedną godzinę.

Po rekonstytucji, produkt leczniczy Aciclovir Noridem można podawać za pomocą pompy infuzyjnej o kontrolowanej szybkości infuzji. Ewentualnie istnieje możliwość dalszego rozcieńczenia zrekonstruowanego roztworu w celu podania acyklowiru w infuzji dożylną w stężeniu nie większym niż 5 mg/mL (0,5% w/o) do podawania przez infuzję.

Wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu należy dodać do wybranego roztworu do infuzji, zgodnie z poniższymi zaleceniami i mocno wstrząsnąć, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości.

W przypadku dzieci i noworodków, gdy wskazana jest jak najmniejsza objętość roztworu do infuzji, zaleca się, wykonać rozcieńczenie w taki sposób, aby 4 mL zrekonstruowanego roztworu (100 mg acyklowiru) dodać do 20 mL roztworu do infuzji.

W przypadku dorosłych zaleca się używanie worków infuzyjnych zawierających 100 mL roztworu do infuzji, nawet jeżeli uzyskiwałoby się wówczas stężenie acyklowiru znacznie poniżej 5 mg/mL

(0,5% w/o). Zatem jeden worek infuzyjny o pojemności 100 mL może być używany dla dowolnej dawki pomiędzy 250 mg a 500 mg acyklowiru (10 mL do 20 mL rekonstruowanego roztworu), jednak dla dawek pomiędzy 500 mg a 1000 mg należy użyć drugiego worka.

Po rozcieńczeniu według zalecanego schematu produkt leczniczy Aciclovir Noridem wykazuje zgodność farmaceutyczną z następującymi roztworami do infuzji:

- sodu chlorek 9 mg/mL (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań
- sodu chlorek (0,45% w/o) w postaci roztworu do infuzji
- sodu chlorek (0,18% w/o) i glukoza (4% w/o) w postaci roztworu do infuzji
- sodu chlorek (0,45% w/o) i glukoza (2,5% w/o) w postaci roztworu do infuzji
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna) do infuzji.

Produkt leczniczy Aciclovir Noridem po rozcieńczeniu według powyższego schematu zapewni stężenie acyklowiru nie większe niż 0,5% w/o.

Z uwagi na brak przeciwdrobnoustrojowych substancji konserwujących, rekonstrukcję i rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonać z zachowaniem zasad aseptyki bezpośrednio przed zastosowaniem, a wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy usunąć. Roztworów po rekonstrukcji i rozcieńczeniu nie wolno przechowywać w lodówce.

Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie infuzji pojawiły się w roztworze jakiegokolwiek widoczne zmętnienia lub kryształki, roztwór należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
Nikosia 1065
Cypr

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aciclovir Noridem, 250 mg, pozwolenie nr:
Aciclovir Noridem, 500 mg, pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO