

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Noridem 250 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Aciclovir Noridem 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg aciklovir (som dess natriumsalt).
Varje injektionsflaska innehåller 500 mg aciklovir (som dess natriumsalt).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,14 mmol (eller 26,1 mg) natrium per injektionsflaska.
Detta läkemedel innehåller 2,27 mmol (eller 52,2 mg) natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aciclovir Noridem är avsett för immunsupprimerade patienter vid:

- Infektioner med *Varicella zoster* (VZV) -virus
- Infektion med *Herpes simplex* (HSV) -virus

Aciclovir Noridem är avsett för immunkompetenta patienter för:

VZV-infektioner

- Svår bältros på grund av lesionernas omfattning eller deras förmåga till progression
- Vattkoppor hos gravida kvinnor där utslagen kommer 8–10 dagar före förlossningen
- Varicella hos nyfödda
- Nyfödda före hudutslag, i de fall vattkoppor uppkommit hos modern inom 5 dagar före till 2 dagar efter förlossningen
- Allvarliga former av vattkoppor hos barn under 1 år
- Komlicerad vattkoppsjukdom, särskilt varicellapneumoni

HSV-infektioner

- Svår primär genital herpesinfektion
- Behandling av akut herpetisk gingivostomatit, när funktionellt obehag omöjliggör oral behandling
- Kaposi-Juliusberg-dermatit (herpeseksem)
- Behandling av herpetisk meningoencefalit

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosering för patienter med normal njurfunktion anges nedan. Hos patienter med njurproblem måste dosen anpassas efter graden av nedsatt njurfunktion (se avsnittet "Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion").

Angående rekommenderad behandlingstid, se avsnittet "Behandlingstid".

Dosering hos patienter med normal njurfunktion

Vuxna och ungdomar (>12 år)

- Infektioner med *Varicella zoster-virus* (VZV): 10 mg/kg var 8:e timme, 10–15 mg/kg var 8:e timme till gravida kvinnor.
- *Herpes simplex-virus* (HSV) (utom meningoencefalit): 5 mg/kg var 8:e timme.
- Herpetisk meningoencefalit: 10 mg/kg var 8:e timme.

Pediatrisk population

Barn över 3 månader

Hos barn mellan 3 månader och 12 år måste dosen beräknas efter kroppsvikt.

- HSV-infektion (utom meningoencefalit) eller VZV-infektioner: 10 mg/kg var 8:e timme, med en maxdos på 400 mg var 8:e timme.
- HSV-meningoencefalit eller VZV-infektion hos immunsupprimerade barn: 20 mg/kg var 8:e timme, med en maxdos på 800 mg var 8:e timme.

Nyfödda

Hos nyfödda och barn upp till 3 månader beräknas dosen efter kroppsvikt.

- Vid känd eller misstänkt neonatal herpes är den rekommenderade behandlingen 20 mg/kg kroppsvikt IV var 8:e timme i 21 dagar för disseminerad sjukdom och CNS-sjukdom eller i 14 dagar för sjukdom som är begränsad till hud och slemhinnor.

Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion

Intervall mellan två doser och doseringen ska justeras i enlighet med kreatininclearance i ml/min för vuxna och ungdomar och i ml/min/1,73 m² för spädbarn och barn under 13 år. Försiktighet ska iakttagas vid administrering av aciklovir som infusion till patienter med nedsatt njurfunktion. Hos sådana patienter måste man noga säkerställa att de intar tillräckligt mycket vätska.

Följande dosjusteringar föreslås.

Dosjustering rekommenderas för vuxna och ungdomar >12 år med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance	Rekommenderad dosenhet och doseringsfrekvens enligt indikation	
	HSV- eller VZV-infektioner (utom meningoencefalit)	VZV-infektioner hos immunsupprimerade barn eller vid herpetisk meningoencefalit
25-50 ml/min	5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme	10 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme

10-25 ml/min	5 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme	10 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme
0 (anuri) till 10 ml/min	2,5 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme	5 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme
Patienter som får hemodialys	2,5 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme och efter hemodialys	5 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme och efter hemodialys

Dosjustering hos barn ≤12 år, spädbarn och nyfödda med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Rekommenderad dosenhet och doseringsfrekvens enligt indikation	
	HSV- eller VZV-infektioner (utom meningoencefalit)	VZV-infektioner hos immunsupprimerade patienter och patienter med herpetisk meningoencefalit
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen	20 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen	10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen
0 (anuri) till 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen	5 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen
Patienter som får hemodialys	2,5 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen efter hemodialys	5 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen efter hemodialys

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter måste beaktas och dosen ska justeras i enlighet med kreatininclearance (se avsnittet "Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion").

Tillräckligt vätskeintag måste säkerställas.

Överviktiga patienter

Hos överviktiga patienter behandlade med intravenöst aciklovir baserat på deras faktiska kroppsvikt, kan högre plasmakoncentrationer uppnås. Det bör därför övervägas att reducera dosen hos överviktiga patienter och speciellt hos dem med nedsatt njurfunktion eller hos äldre.

Behandlingstid

Behandlingstiden är vanligen 5 dagar, men den kan justeras beroende på patientens tillstånd och svar på behandlingen. Behandlingstid:

- 8–10 dagar för infektioner med *Varicella zoster-virus*
- 10 dagar för behandling av herpetisk meningoencefalit. Behandlingstiden måste justeras i enlighet med patientens tillstånd och hennes/hans svar på behandlingen.
- 5–10 dagar för andra infektioner med *Herpes simplex-virus*
- 14 dagar för behandling av neonatal herpes med mukokutana infektioner (hud/öga/mun)
- 21 dagar för behandling av neonatal herpes med disseminerad sjukdom eller sjukdom i centrala nervsystemet.

Den profylaktiska behandlingstiden med Aciclovir Noridem bestäms av riskperiodens längd.

Administreringssätt

Strikt intravenös användning:

Varje dos ska injiceras långsamt intravenöst (med pump eller infusion) **under minst en timme**.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen aciklovir (eller valaciklovir) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Detta läkemedel utgör inte behandling eller profylax mot post zoster-smärta.
Samtidig användning av andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion.
Försiktighet krävs vid administrering av aciklovir intravenöst tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel.
När njursmärta inträder måste nedsatt njurfunktion misstänkas och utsättning av behandlingen övervägas.

Försiktighetsåtgärder för användning

Patientens vätskestatus

Tillräckligt vätskeintag måste säkerställas, särskilt hos patienter med risk för dehydrering. Det gäller i synnerhet äldre samt patienter som får aciklovir intravenöst eller som får höga doser aciklovir oralt.

Patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter

Eftersom aciklovir utsöndras via njurarna måste dosen justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2).
Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och en minskning av dosen av aciklovir bör därför övervägas hos dessa patienter.
Neurologiska sjukdomar (se avsnitt 4.8) är mer frekventa hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter med potentiellt nedsatt njurfunktion.
Äldre patienter och/eller patienter med nedsatt njurfunktion måste övervakas noga för att identifiera dessa oönskade neurologiska effekter, som i allmänhet är reversibla efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Försiktighetsåtgärder vid intravenös administrering

Intravenösa doser måste ges som infusion under minst en timme för att undvika utfällning av aciklovir i njurarna. Snabba injektioner och bolusinjektioner måste undvikas.

Vid administrering i en infusionspåse måste den beredda aciklovirlösningen spädas. Försiktighet ska iakttas så att maxkoncentrationen på 5 mg/ml aciklovir per påse inte överskrider (se avsnitt 4.8 och 6.6).

Njurfunktionen bör ägnas särskild uppmärksamhet när det gäller patienter som får aciklovir i högre doser (t.ex. för herpesencefalit), i synnerhet om de är dehydrerade eller har nedsatt njurfunktion. Den beredda aciklovirlösningen för intravenös infusion har ett pH på cirka 11,0 och får inte administreras oralt.

Fall av felaktig spädning har rapporterats vid administrering av aciklovir genom injektion. Det är viktigt att strikt följa procedurerna för beredning och spädning när aciklovir administreras i en infusionspåse (se avsnitt 6.6).

Långvarig behandling

Långvarig behandling eller upprepad administrering av aciklovir till svårt immunsupprimerade patienter kan leda till selektion av virusstammar med minskad känslighet för aciklovir. Det kan resultera i bristande svar på fortsatt aciklovirbehandling (se avsnitt 5.1).

Hjälpämne med känd effekt

Injektionsflaska 250 mg:

Detta läkemedel innehåller 26,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,3 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Injektionsflaska 500 mg:

Detta läkemedel innehåller 52,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,6 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktionerKombinationer som ska beaktas

- Andra nefrotoxiska läkemedel

Risk för ökad nefrotoxicitet

Samtidig användning av läkemedel med inneboende njurtoxicitet ökar risken för nefrotoxicitet. Om en sådan kombination krävs måste njurfunktionstester övervakas noga.

Aciklovir elimineras via urinen, huvudsakligen i oförändrad form genom aktiv renal tubulär sekretion. Samtidigt administrerade läkemedel som konkurrerar med denna mekanism kan öka plasmakoncentrationen av aciklovir.

Probenecid och cimetidin ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism och reducerar dess njurclearance.

Ingen dosjustering anses dock vara nödvändig på grund av aciklovirs vida terapeutiska intervall.

Hos patienter som får intravenöst aciklovir krävs försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som konkurrerar med aciklovir om samma elimineringsmekanism. Det beror på risken för ökade plasmanivåer av det ena eller båda läkemedlen eller deras metaboliter.

Ökad plasma-AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunhämmande läkemedel som ges till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt.

Försiktighet (med övervakning av njurfunktionen) krävs också när aciklovir ges intravenöst samtidigt med läkemedel som påverkar njurfunktionen på andra sätt (t.ex. ciklosporin eller takrolimus).

- Litium

Om **litium** ges samtidigt som intravenöst aciklovir i hög dos ska serumlitium noggrant följas på grund av risken för litiumtoxicitet.

- Teofyllin

En klinisk studie med 5 manliga försökspersoner visade att AUC för totalt administrerad **teofyllin** ökade med 50 % vid samtidig administrering av aciklovir. Analys av plasmakoncentrationer rekommenderas vid samtidig administrering med aciklovir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amningGraviditet

Djurstudier har visat en teratogen effekt hos en art och vid mycket höga doser. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester indikerar dock inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Ett graviditetsregister för aciklovir efter marknadsföring har dokumenterat graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir. Registerfynden har inte visat någon ökning av antalet fosterskador bland personer exponerade för aciklovir jämfört med befolkningen i allmänhet och de fosterskador som observerades visade inga unika eller återkommande mönster som skulle tyda på en gemensam orsak.

Endast epidemiologiska studier kan dock bekräfta avsaknaden av risk.

Försiktighet ska därför iaktas genom att väga de potentiella fördelarna med behandlingen mot eventuella risker.

Amning

Efter orala doser på 200 mg fem gånger dagligen har koncentrationer av aciklovir i bröstmjölks påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger högre än motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns risk för att det ammande spädbarnet kan komma att exponeras för aciklovirdoser på upp till 0,3 mg/kg/dag. Med tanke på ovanstående och på hur allvarliga de tillstånd som ska behandlas med Aciklovir Noridem är ska amning undvikas.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av aciklovir på kvinnors fertilitet.

En studie av 20 manliga patienter med normalt spermieantal, där oralt aciklovir gavs i doser på upp till 1 g per dag i upp till sex månader, visade inte någon kliniskt signifikant effekt på spermieantal, motilitet eller morfologi. Fynd vid fertilitetsstudier på djur ingår i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aciklovir till injektionslösning (IV) används vanligtvis till sjukhuspatienter. Information om förmågan att framföra fordon och använda maskiner har därför i allmänhet ingen betydelse.

Det har inte gjorts några studier för att undersöka effekten av aciklovir på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan har fastställts utifrån data från kliniska prövningar för att klassificera biverkningar, med vetskap om att incidensen kan variera beroende på vilken indikation det gäller.

Frekvensen av andra biverkningar kunde inte fastställas från spontana rapporter, då det saknades data för att beräkna deras frekvens.

Följande konvention har använts för att klassificera biverkningar efter frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$),

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni, leukopeni

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, berusningskänslor

Balansstörningar, ataxi och dysartri kan observeras tillsammans eller separat och indikera ett cerebellärt syndrom.

Ibland förekommer allvarliga neurologiska störningar, vilka kan vara symtom på encefalopati och innefatta förvirring, agitation, skakningar, myoklonus, kramper, hallucinationer, psykos, dåsighet och koma.

Dessa försvinner vanligtvis när behandlingen avbryts.

Dessa neurologiska symtom observeras vanligen hos patienter med nedsatt njurfunktion som fått doser över den rekommenderade dosen eller hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). De kan dock observeras även i frånvaro av dessa bidragande faktorer. Förekomst av dessa symtom bör föranleda undersökning av eventuell överdosering (se avsnitt 4.9).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: Dyspné

Magtarmkanalen:

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor

Lever och gallvägar:

Vanliga: Reversibla öknings av serumbilirubin och leverenzym

Ingen känd frekvens: Akut leverskada

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Klåda, utslag, nässelutslag

Enstaka fall av angioödem

Njurar och urinvägar:

Vanliga: Förhöjd urea och förhöjt blodkreatinin

Snabba öknings av plasmaurea och kreatininnivåer kan vara relaterade till maximala plasmakoncentrationer, men även till patientens hydreringsstatus. För att undvika denna effekt får läkemedlet inte administreras som intravenös bolusinjektion, utan ska ges som en långsam infusion under en timmes tid (se avsnitt 4.2).

Ingen känd frekvens: akut njursvikt, särskilt hos äldre personer och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om dosen överskrids, njursmäta.

Njursmäta kan vara förknippad med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Risken för akut njursvikt ökar vid alla situationer av överdosering och/eller uttorkning samt vid kombination med nefrotoxiska läkemedel. Dessa riskfaktorer ska utredas, oavsett patientens ålder.

Risken för nedsatt njurfunktion kan undvikas genom att hålla sig till rekommenderad dosering, vidta försiktighetsåtgärder vid användning (särskilt upprätthålla adekvat hydrering) och administrera läkemedlet långsamt (se avsnitt 4.2, 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Ingen känd frekvens: Utmattnings, feber

Vanliga: Inflammatoriska hudskador eller flebit på injektionsstället, som undantagsvis kan leda till nekros. Dessa reaktioner förekommer vid ovarsam infusion extravaskulärt eller vid otillräckligt spädd lösning.

Dessa inflammatoriska reaktioner är relaterade till läkemedlets alkaliska pH.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av intravenöst aciklovir har gett upphov till förhöjda nivåer av serumkreatinin, blodurea och påföljande nedsatt njurfunktion. Neurologiska biverkningar som förvirring, hallucinationer, agitation, kramper och koma har beskrivits i samband med överdosering.

Behandling

Patienterna ska övervakas noga med avseende på toxicitetstecken. Aciklovir kan avlägsnas ur cirkulationen genom hemodialys, vilket därför kan övervägas som ett alternativ vid behandling av överdosering av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direktverkande, nukleosider och nukleotider, exkl. hämmare av omvänt transkriptas ATC-kod: J05AB01.

Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus, med *in vitro*-aktivitet mot *Herpes simplex*-virus typ 1 och 2 och *Varicella zoster*-virus (VZV).

Aciklovir fungerar som en hämmare av viral DNA-syntes, efter att ha fosforylerats till aciklovirtrifosfat. Det första fosforyleringssteget medieras enbart av ett specifikt viralt enzym. För HSV- och VZV-virus är detta enzym ett viralt tymidinkinas som enbart finns i celler som är infekterade med viruset.

Fosforyleringen av aciklovirmonofosfat till di- och trifosfat medieras av cellulära kinaser.

Aciklovirtrifosfat är en selektiv kompetitiv hämmare av viralt DNA-polymeras och inkorporeringen av denna nukleosidanalog stoppar förlängningen av DNA-kedjan, vilket avbryter syntesen av viralt DNA. Därmed blockeras virusreplikationen.

På grund av sin dubbla selektivitet stör aciklovir inte metabolismen i friska celler.

Studier av ett stort antal kliniska isolat under terapeutisk eller förebyggande behandling med aciklovir har visat att en minskad känslighet för aciklovir är extremt sällsynt hos immunkompetenta personer.

Hos personer med nedsatt immunförsvar (t.ex. mottagare av organ- och benmargstransplantationer, personer som får kemoterapi mot cancer och personer infekterade med humant immunbristvirus (HIV)) har minskad känslighet observerats i enstaka fall.

De få fall av resistens som observerats beror vanligen på brist på viralt tymidinkinas och manifesteras som lägre virulens. Ett fåtal fall av minskad känslighet för aciklovir har observerats efter förändringar i antingen tymidinkinas eller viralt DNA-polymeras. Virulensen hos dessa virus verkar inte vara förändrad.

Kliniska studier

Det finns ingen information om effekten av orala eller injicerbara (IV) former av aciklovir på fertiliteten hos kvinnor.

En studie på 20 manliga patienter med normalt antal spermier, där oralt aciklovir gavs i doser på upp till 1 g per dag i upp till sex månader, visade inte någon klinisk signifikant effekt på spermieantal, motilitet eller morfologi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Aciklovir absorberas endast delvis av tarmen.

Efter doser på 200 mg aciklovir givet var fjärde timme till vuxna var de maximala genomsnittliga koncentrationerna vid steady state (C_{ssmax}) 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Efter doser på 400 mg och 800 mg var fjärde timme till vuxna observerades en ökning av C_{ssmax} som var proportionellt lägre än dosen, med koncentrationer på upp till 1,2 och 1,8 µg/ml (5,3 och 8 µM).

Distribution

Aciklovir distribueras till vävnader inklusive hjärna, njurar, lungor, lever, muskler, vaginalsekret och herpetisk vesikulärvätska.

Den genomsnittliga distributionsvolymen på 26 l visar att aciklovir distribueras i totalt kroppsvatten.

De skenbara värdena efter oral administrering (V_d/F) varierar från 2,3 till 17,8 l/kg.

Aciklovir binds i låg grad till plasmaproteiner (9–33 %) och läkemedelsinteraktioner som innebär att aciklovir trängs undan från dess bindningsställen förväntas inte.

Nivåerna i cerebrospinalvätska är cirka 50 % av plasmakoncentrationerna vid steady state.

Metabolism

Aciklovir utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna. Den huvudsakliga aciklovirmetaboliten 9- (karboximetimetyl) guanin svarar för cirka 10–15 % av den dos som utsöndras i urinen.

Eliminering

Den genomsnittliga systemiska exponeringen ($ASC_{0-\infty}$) för aciklovir varierar mellan 1,9 och

2,2 µg*h/ml efter en dos på 200 mg. Hos vuxna är aciklovirs terminala halveringstid i plasma efter intravenös administrering av aciklovir cirka 2,9 timmar. Njurclearance av aciklovir ($CL_R=14,3$ l/h) är mycket högre än kreatininclearance, vilket visar att läkemedlet elimineras av njurarna genom tubulär sekretion och glomerulär filtration. Halveringstiden och total clearance för aciklovir är beroende av njurfunktionen. Som ett resultat av detta rekommenderas att dosen anpassas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den terminala plasmahalveringstiden hos nyfödda (0-3 månader) som behandlades med

doser på 10 mg/kg, administrerat som infusion under en timme var 8:e timme, var 3,8 timmar. Hos äldre personer avtar totalt clearance med stigande ålder, vilket hänger samman med försämringen av kreatininclearance, men förändringarna av de terminala plasmahalveringstiderna är små.

Hos patienter med kronisk njursvikt var den genomsnittliga terminala halveringstiden 19,5 timmar. Den genomsnittliga halveringstiden för aciklovir under hemodialys var 5,7 timmar. Plasmans aciklovirhalt sjönk med omkring 60 % vid dialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Resultaten från ett stort antal mutagenicitetstester in vitro och in vivo indikerar att aciklovir sannolikt inte medför några genetiska risker för människor.

Karcinogenicitet

Aciklovir var inte karcinogent vid långtidsstudier av råttor och mus.

Teratogenicitet

I internationellt accepterade standardtester medförde systemisk tillförsel av aciklovir inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss.

I ett icke-standardtest på råttor observerades missbildningar hos foster, men endast efter så höga subkutana doser att maternell toxicitet uppstod. Den kliniska relevansen av dessa resultat är oklar.

Fertilitet

Huvudsakligen reversibla effekter på spermatogenes i samband med omfattande toxicitet hos råttor och hundar har rapporterats endast vid aciklovirdoser som i hög grad överstiger dem som används terapeutiskt. Tvågenerationsstudier med oralt tillfört aciklovir på möss visade inte några effekter på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (används för att justera pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Efter beredning av 250 mg:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 23–27 °C i artificiellt ljus och vid 2–8 °C vid upplösning i 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Efter beredning av 500 mg:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 23–27 °C i artificiellt ljus och vid 2–8 °C vid upplösning i 20 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Efter spädning av 250 mg:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 12 timmar vid 23–27 °C vid en koncentration av aciklovir på 2,5 mg/ml efter spädning med de kompatibla lösningar som nämns i avsnitt 6.6.

Efter spädning av 500 mg:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 12 timmar vid 23–27 °C vid en koncentration av aciklovir på 5,0 mg/ml efter spädning med de kompatibla lösningar som nämns i avsnitt 6.6.

Av mikrobiologiska skäl ska färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, eller längre än de tider som anges ovan för den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning, beroende på vilken som är kortast, såvida inte öppnande/beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Oanvänd lösning ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar avseende temperatur.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg:

Klar typ I-glasflaska på 10 ml, försluten med en 20 mm brombutylgummipropp och en 20 mm aluminiumförsegling med ett färgat snäpplock av plast (mörkblått).

500 mg:

Klar typ I-glasflaska på 20 ml, försluten med en 20 mm brombutylgummipropp och en 20 mm aluminiumförslutning med färgat snäpplock av plast (gult).

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ska beredas omedelbart före användning. Ej använd lösning måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning

Aciclovir Noridem ska beredas med följande volymer av antingen vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9%) för att erhålla en lösning som innehåller 25 mg aciklovir per ml:

<u>Formulering</u>	<u>Volym av vätska för beredning</u>
250 mg injektionsflaska	10 ml
500 mg injektionsflaska	20 ml

Utifrån den beräknade dosen bestäms antal och styrka på de flaskor som ska användas.

För att rekonstituera injektionsflaskan ska den rekommenderade volymen infusionsvätska tillsättas och skakas försiktigt tills innehållet i injektionsflaskan löses upp helt.

Administrering

Den dos av Aciclovir Noridem som krävs ska ges genom långsam intravenös infusion under en timme.

Efter rekonstituering kan Aciclovir Noridem ges med en infusionspump med kontrollerad hastighet.

Alternativt kan den beredda lösningen spädas ytterligare för att ge en aciklovirkoncentration på högst 5 mg/ml (0,5% vikt/volym) för administrering som infusion.

Den volym av rekonstituerad lösning som krävs för den valda infusionslösningen ska tillsättas enligt nedan och skakas om för att säkerställa omsorgsfull blandning.

Till barn och nyfödda, där volymen av infusionsvätska bör hållas vid ett minimum, rekommenderas att spädningen utförs genom att 4 ml färdigberedd lösning (100 mg aciklovir) blandas i 20 ml infusionsvätska.

Till vuxna rekommenderas användning av infusionspåsar med 100 ml infusionsvätska, även om detta ger en aciklovirkoncentration som ligger väsentligen under 0,5 % vikt/volym. Således kan en infusionspåse på 100 ml användas för varje aciklovidos mellan 250 mg och 500 mg (10 och 20 ml rekonstituerad lösning), men för doser mellan 500 mg och 1 000 mg ska två påsar användas.

Vid spädning enligt rekommendationerna är Aciclovir Noridem kompatibelt med nedanstående infusionsvätskor:

- Natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %)
- Natriumklorid för intravenös infusion (0,45 % vikt/volym)

- Natriumklorid (0,18 % vikt/volym) och glukos (4 % vikt/volym) för intravenös infusion
- Natriumklorid (0,45 % vikt/volym) och glukos (2,5 % vikt/volym) för intravenös infusion
- Natriumlaktatblandning för intravenös infusion (Hartmanns lösning).

Efter spädning av Aciclovir Noridem enligt ovan kommer aciklovirkoncentrationen inte att överstiga 0,5 % v/v.

Produkten innehåller inget antimikrobiellt konserveringsmedel. Beredning och spädning ska därför utföras omedelbart före användningstillfället under fullständigt aseptiska förhållanden. Eventuell överbliven lösning ska kasseras.

Beredda och spädda lösningar ska inte förvaras i kylskåp.

Vid synliga tecken på grumlighet eller kristallisering hos vätskan före eller under en infusion ska lösningen kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 66785

500 mg: 66786

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2025-04-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-25