

7. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aciclovir "Noridem", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

34135

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aciclovir "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 250 mg aciclovir (som natriumsalt).

Hvert hætteglas indeholder 500 mg aciclovir (som natriumsalt).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1,14 mmol (eller 26,1 mg) natrium pr. hætteglas.

Dette lægemiddel indeholder 2,27 mmol (eller 52,2 mg) natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aciclovir "Noridem" er indiceret hos immunsupprimerede patienter til behandling af:

* Infektioner med *varicella zoster*-virus (VZV)
* Infektioner med *herpes simplex*-virus (HSV)

Aciclovir "Noridem" er indiceret hos immunkompetente patienter til behandling af:

VZV-infektioner

* Alvorlig herpes zoster på grund af omfanget af læsioner eller disses progressionsevne
* Skoldkopper hos gravide kvinder, hvor udslættet opstår 8‑10 dage før fødslen
* Varicella hos nyfødte
* Behandling af nyfødte før udslæt, hvis moderen fik skoldkopper inden for 5 dage før og 2 dage efter fødslen
* Alvorlige former for skoldkopper hos børn under 1 år
* Komplicerede skoldkopper, særligt varicellapneumoni.

HSV-infektioner

* Svær primær herpes genitalis-infektion
* Behandling af akut herpetisk gingivostomatitis, hvor funktionelt ubehag gør oral behandling umulig
* Kaposi-Juliusberg-dermatitis (eczema herpeticum)
* Behandling af herpetisk meningoencefalitis.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosering til patienter med normal nyrefunktion er angivet nedenfor. Hos patienter med unormal nyrefunktion skal dosis tilpasses efter graden af nedsat nyrefunktion (se afsnittet ”Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion”).

For anbefalinger til behandlingens varighed, se afsnittet ”Behandlingsvarighed”.

Dosering til patienter med normal nyrefunktion

*Voksne og unge (i alderen > 12 år)*

* Infektion med *varicella zoster*-virus (VZV): 10 mg/kg hver 8. time; 10‑15 mg/kg hver 8. time hos gravide kvinder.
* *Herpes simplex*-virus (HSV) (undtagen meningoencefalitis): 5 mg/kg hver 8. time.
* Herpetisk meningoencefalitis: 10 mg/kg hver 8. time.

Hos overvægtige patienter gives den anbefalede dosis for voksne. Denne skal baseres på den ideelle legemsvægt frem for den faktiske legemsvægt.

*Pædiatrisk population*

*Hos børn i alderen over 3 måneder*

Hos børn i alderen 3 måneder til 12 år skal dosis beregnes efter legemsvægt.

* HSV‑infektion (undtagen meningoencefalitis) eller VZV-infektion: 10 mg/kg hver 8. time, med en maksimal dosis på 400 mg hver 8. time.
* HSV-meningoencefalitis eller VZV-infektion hos immunsupprimerede børn: 20 mg/kg hver 8. time, med en maksimal dosis på 800 mg hver 8. time.

*Nyfødte*

Hos børn i alderen op til 3 måneder beregnes dosis efter legemsvægt.

* Ved kendt eller formodet neonatal herpes er den anbefalede behandling 20 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. time i 21 dage ved dissemineret sygdom og CNS‑sygdom eller i 14 dage ved sygdom begrænset til hud og slimhinder.

*Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion*

Intervallet mellem to doser og doseringen skal justeres i henhold til kreatinin-clearance i ml/min for voksne og unge, og i ml/min/1,73 m2 for spædbørn og børn under 13 år. Forsigtighed tilrådes ved administration af aciclovir som infusion til patienter med nedsat nyrefunktion. Hos denne gruppe patienter er det særligt vigtigt at sikre et tilstrækkeligt væskeindtag.

Der foreslås følgende dosisjusteringer.

***Anbefalet dosisjustering hos voksne og unge > 12 år med nedsat nyrefunktion:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance** | **Anbefalet dosis og doseringshyppighed pr. indikation** | |
| **HSV- eller VZV-infektioner (undtagen meningoencefalitis)** | **VZV-infektioner hos immunkompromitterede børn eller ved herpetisk meningoencefalitis** |
| **25‑50 ml/min** | 5 mg/kg legemsvægt hver 12. time | 10 mg/kg legemsvægt hver 12. time |
| **10‑25 ml/min** | 5 mg/kg legemsvægt hver 24. time | 10 mg/kg legemsvægt hver 24. time |
| **0 (anuri) til 10 ml/min** | 2,5 mg/kg legemsvægt hver 24. time | 5 mg/kg legemsvægt hver 24. time |
| **Patienter i hæmodialyse** | 2,5 mg/kg legemsvægt hver 24. time og efter hæmodialyse | 5 mg/kg legemsvægt hver 24. time og efter hæmodialyse |

***Dosisjustering hos børn ≤ 12 år, spædbørn og nyfødte med nedsat nyrefunktion:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance**  (ml/min/1,73 m2) | **Anbefalet dosis og doseringshyppighed pr. indikation** | |
| **HSV- eller VZV-infektioner (undtagen meningoencefalitis)** | **VZV-infektioner hos immunkompromitterede patienter eller ved herpetisk meningoencefalitis** |
| **25‑50 ml/min/1,73 m2** | 10 mg/kg legemsvægt to gange dagligt | 20 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |
| **10‑25 ml/min/1,73 m2** | 5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt | 10 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |
| **0 (anuri) til 10 ml/min/1,73 m2** | 2,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt | 5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |
| **Patienter i hæmodialyse** | 2,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt efter hæmodialyse | 5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt efter hæmodialyse |

*Ældre*

Der skal tages højde for muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, og dosis skal justeres i henhold til kreatinin-clearance (se afsnittet ”Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion”).

Der skal sikres tilstrækkeligt væskeindtag.

**Behandlingsvarighed**

Behandlingens varighed er generelt 5 dage, men varigheden kan justeres afhængigt af patientens tilstand og respons på behandlingen. Varigheden er:

* 8‑10 dage til behandling af *varicella zoster*-virusinfektioner
* 10 dage til behandling af herpetisk meningoencefalitis – skal justeres under hensyntagen til patientens tilstand og dennes respons på behandlingen.
* 5‑10 dage til behandling af andre *herpes simplex*-virusinfektioner
* 14 dage til behandling neonatal herpes ved mukokutane infektioner (hud/øje/mund)
* 21 dage til behandling af neonatal herpes ved dissemineret sygdom eller sygdom i centralnervesystemet.

Varigheden af profylaktisk behandling med Aciclovir "Noridem" afhænger af risikoperiodens længde.

Administration

**Kun til intravenøs anvendelse:**

Hver dosis skal injiceres langsomt intravenøst (med pumpe eller infusion) over mindst en time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof aciclovir, eller overfor valaciclovir, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling eller profylakse af postherpetiske smerter.

Samtidig anvendelse af andre nefrotoksiske lægemidler øger risikoen for nedsat nyrefunktion. Der kræves forsigtighed ved administration af aciclovir i.v. sammen med andre nefrotoksiske lægemidler.

Ved debut af nyresmerter skal nedsat nyrefunktion og seponering af behandlingen overvejes.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patientens hydreringsstatus

Det er vigtigt at sikre tilstrækkeligt væskeindtag, særligt hos patienter med risiko for dehydrering, navnlig ældre, samt hos patienter, der får aciclovir i.v. eller høje doser af aciclovir oralt.

Patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter

Da aciclovir udskilles via nyrerne, skal dosis justeres i forhold til kreatinin-clearance (se pkt. 4.2).

Der er en større sandsynlighed for nedsat nyrefunktion hos ældre, og en reduktion af aciclovirdosis skal derfor overvejes hos disse patienter.

Neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8) optræder ofte hyppigere hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter med potentielt nedsat nyrefunktion.

Ældre patienter og/eller patienter med nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje med henblik identifikation af disse uønskede neurologiske virkninger, som sædvanligvis er reversible efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.8).

Forholdsregler vedrørende intravenøs administration

Intravenøse doser skal gives som en infusion over mindst en time for at undgå udfældning af aciclovir i nyrerne. Hurtige injektioner eller bolusinjektioner skal undgås.

Ved administration i en infusionspose skal den rekonstituerede acicloviropløsning fortyndes, så den maksimale koncentration på 5 mg/ml aciclovir pr. pose ikke overskrides (se pkt. 4.8 og 6.6).

Hos patienter, der får aciclovir som i.v. infusion ved høje doser (f.eks. til behandling af herpetisk encefalitis), skal der rettes særlig opmærksomhed på nyrefunktionen, særligt hvis patienterne er dehydrerede eller har nedsat nyrefunktion. Den rekonstituerede aciclovir-opløsning til i.v. infusion har en omtrentlig pH på 11,0 og må ikke administreres oralt.

Der er rapporteret om tilfælde af fortyndingsfejl ved administration af aciclovir som injektion. Det er vigtigt nøje at overholde anvisningerne for rekonstitution og fortynding ved administration af aciclovir i en infusionspose (se pkt. 6.6).

Langvarig behandling

Langvarig behandling eller gentagen administration af aciclovir hos stærkt immunsupprimerede patienter kan bevirke, at udvalgte virustammers følsomhed over for aciclovir reduceres, og som følge heraf kan der forekomme manglende respons på længerevarende behandling med aciclovir (se pkt. 5.1).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

**Hætteglas med 250 mg:**

Dette lægemiddel indeholder 26,1 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**Hætteglas med 500 mg:**

Dette lægemiddel indeholder 52,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombinationer, der bør tages i betragtning

* Andre nefrotoksiske lægemidler

Risiko for øget nefrotoksicitet

Samtidig anvendelse af lægemidler med inhærent nyretoksicitet øger risikoen for nefrotoksicitet. Hvis en sådan kombination er nødvendig, skal nyrefunktionsprøverne overvåges nøjere.

Aciclovir elimineres i urinen, hovedsageligt uomdannet, via aktiv renal tubulær sekretion.

Enhver co-medicinering, der konkurrerer med denne mekanisme, kan øge plasmakoncentrationen af aciclovir.

Probenecid og cimetidin øger aciclovirs AUC via denne mekanisme og reducerer den renale clearance af aciclovir.

Dosisjustering er dog ikke nødvendig, på grund af aciclovirs brede terapeutiske indeks.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får intravenøs aciclovir, ved samtidig administration af lægemidler, der konkurrerer med aciclovir om eliminering. Dette skyldes potentialet for forhøjet plasmakoncentration af et eller alle disse lægemidler eller deres metabolitter.

Der er observeret stigninger i plasma-AUC-værdierne for aciclovir og den inaktive metabolit af mycophenolatmofetil, et immunsupprimerende middel, der anvendes til transplantationspatienter, ved samtidig administration af disse lægemidler.

Der skal endvidere udvises særlig forsigtighed (nøje overvåges for ændringer i nyrefunktionen) ved samtidig administration af aciclovir intravenøst og lægemidler, der påvirker andre aspekter af nyrernes fysiologi (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus).

* Lithium

Hvis **lithium** administreres samtidig med høje doser aciclovir i.v, skal lithiumkoncentrationen i serum overvåges nøje på grund af risikoen for lithiumtoksicitet.

* Theophyllin

I et klinisk studie med 5 mandlige forsøgspersoner blev det påvist, at samtidig administration med aciclovir, øger AUC-værdien for den samlede mængde administreret **theophyllin** med ca. 50 %. Det anbefales at måle plasmakoncentrationen ved samtidig administration af aciclovir og theophyllin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg har påvist en teratogen virkning hos én art og ved meget høje doser. Systemisk administration af aciclovir i internationalt anerkendte standardtests indikerer dog hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditetsresultaterne fra kvinder, der har været eksponeret for en hvilken som helst formulering af aciclovir, er blevet dokumenteret ved hjælp af et graviditetsregister for aciclovir efter markedsføring. Resultaterne fra registret viste ingen stigning i antallet af fødselsdefekter blandt aciclovir-eksponerede forsøgspersoner sammenlignet med den almene befolkning, og eventuelle fødselsdefekter viste ikke noget unikt eller konsistent mønster, der kan tillægges en fælles årsag.

Det er dog kun epidemiologiske studier, der kan bekræfte fraværet af risiko.

Anvendelsen af aciclovir bør kun overvejes, når de potentielle fordele opvejer potentielle ukendte risici.

Amning

Efter oral administration af 200 mg fem gange dagligt er aciclovir blevet påvist i human mælk i koncentrationer på mellem 0,6 og 4,1 gange de tilsvarende plasmakoncentrationer. Disse niveauer udsætter potentielt ammende spædbørn for aciclovirdoser på op til 0,3 mg/kg/dag.

I lyset af ovenstående samt alvorligheden af de tilstande, der skal behandles med Aciclovir "Noridem", skal amning undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen oplysninger om aciclovirs virkning på den kvindelige fertilitet.

I et studie af 20 mandlige patienter med normal sædkvalitet viste oral administration af aciclovir i doser på op til 1 g om dagen, i op til seks måneder, ingen klinisk signifikant virkning på antallet af sædcelleantallet, mobilitet eller morfologi. Resultaterne fra fertilitetsstudier med dyr er beskrevet i pkt. 5.3.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Aciclovir til injektionsvæske, opløsning (i.v.) anvendes normalt hos hospitalsindlagte patienter, og oplysninger om evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er generelt uden betydning.

Der er ikke udført studier af aciclovirs virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppighedskategorier, der er tildelt bivirkningerne nedenfor, er fastlagt på grundlag af data fra kliniske studier med henblik på at klassificere bivirkninger. Denne hyppighed kan variere afhængigt af indikationen.

Hyppigheden af andre bivirkninger kunne ikke estimeres ud fra spontane indberetninger i mangel på velegnede data til beregning af deres hyppighed.

Der er anvendt følgende konvention til at klassificere bivirkninger efter deres hyppighed:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjælden (< 1/10 000)

**Blod og lymfesystem:**

Hyppighed ikke kendt: Trombocytopeni, leukopeni.

**Immunsystemet:**

Hyppighed ikke kendt: Anafylaktiske reaktioner.

**Nervesystemet:**

Hyppighed ikke kendt: Hovedpine, følelse af beruselse.

Balanceforstyrrelser, ataksi og dysartri kan forekomme kombineret eller isoleret og indikere et cerebellært syndrom.

Undertiden kan der opstå alvorlige neurologiske forstyrrelser, som kan være symptomer på encefalopati og omfatte konfusion, agitation, rystelser, myokloni, konvulsioner, hallucinationer, psykose, døsighed og koma.

Disse remitterer sædvanligvis efter behandlingsophør.

Neurologiske tegn ses oftest hos patienter med nedsat nyrefunktion, som har fået doser over den anbefalede dosis, eller hos ældre patienter (se pkt. 4.4). Neurologiske tegn kan dog observeres i fravær af disse medvirkende faktorer. Tilstedeværelsen af disse symptomer bør udløse en undersøgelse for mulig overdosering (se pkt. 4.9).

**Luftveje, thorax og mediastinum:**

Hyppighed ikke kendt: Dyspnø.

**Mave-tarm-kanalen:**

Almindelig: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter.

**Lever og galdeveje:**

Almindelig: Reversible stigninger i bilirubin og leverenzymer i serum.

Hyppighed ikke kendt: Akut leverskade.

**Hud og subkutane væv:**

Almindelig: pruritus, udslæt, urticaria.

Isolerede tilfælde af angioødem.

**Nyrer og urinveje:**

Almindelig: Forhøjet indhold af urea og kreatinin i blodet.

Hurtige stigninger i koncentrationen af urea og kreatinin i plasma menes at være relateret til maksimal plasmakoncentration samt patientens hydreringsstatus. For at undgå denne virkning skal det undlades at administrere lægemidlet som en intravenøs bolusinjektion, men derimod som en langsom infusion over en time (se pkt. 4.2).

Hyppighed ikke kendt: Akut nyresvigt, særligt hos ældre personer eller hos patienter med nedsat nyrefunktion hvis dosis overskrides, nyresmerter.

Nyresmerter kan være forbundet med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Risikoen for akut nyresvigt øges ved overdosering og/eller dehydrering eller ved kombination med nefrotoksiske lægemidler. Disse risikofaktorer skal undersøges, uanset patientens alder.

Risikoen for nyrepåvirkning kan undgås ved at overholde doseringsanvisningerne, forholdsreglerne for brug (især opretholdelse af tilstrækkelig hydrering) samt langsom administrationshastighed (se pkt. 4.2, 4.4).

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:**

Hyppighed ikke kendt: Træthed, feber.

Almindelig: Inflammatoriske hudlæsioner eller flebitis på injektionsstedet, som undtagelsesvis kan føre til nekrose i tilfælde af ekstravasation eller utilstrækkelig fortynding af opløsningen.

Disse inflammatoriske læsioner er relateret til lægemidlets basiske pH‑værdi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Overdosering af aciclovir administreret intravenøst har forårsaget en stigning i serumkreatinin, urea i blodet og efterfølgende nedsat nyrefunktion. Der er registreret neurologiske virkninger som konfusion, hallucinationer, agitation, konvulsioner og koma i forbindelse med overdosering.

Behandling

Patienterne skal overvåges nøje for tegn på toksicitet.

Hæmodialyse øger elimineringen af aciclovir fra blodbanen betydeligt og kan derfor overvejes som en behandlingsmulighed i tilfælde af symptomatisk overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler. Nucleosider og nucleotider excl. revers transcriptase-hæmmere, ATC‑kode: J05AB01.

Aciclovir er en specifik hæmmer af herpesvira med *in vitro*-aktivitet mod *herpes simplex*-virus type 1 og 2 og *varicella zoster*-virus (VZV).

Aciclovir hæmmer den virale DNA‑syntese efter at være blevet fosforyleret til aciclovirtrifosfat. Den første fase af fosforyleringen medieres udelukkende af et specifikt viralt enzym.

For HSV- og VZV-vira er dette enzym en viral thymidinkinase, som kun er til stede i celler, der er inficeret med virussen.

Fosforyleringen af aciclovir-monofosfat til di- og trifosfat medieres af cellulære kinaser. Aciclovir-trifosfat er en selektiv kompetitiv hæmmer af viral DNA‑polymerase, og inkorporeringen af denne nukleosidanalog stopper forlængelsen af DNA‑kæden og afbryder dermed syntetiseringen af viralt DNA. Dermed blokeres viral replikation.

Den dobbelte selektivitet bevirker, at aciclovir ikke forstyrrer sunde cellers metabolisme.

Undersøgelsen af et stort antal kliniske isolater under helbredende eller forebyggende behandling med aciclovir har vist, at et fald i følsomheden over for aciclovir er yderst sjældent hos immunkompetente personer. Hos forsøgspersoner med nedsat immunforsvar (f.eks. hos patienter, der har fået foretaget organ- eller knoglemarvstransplantation, forsøgspersoner i behandling med kemoterapi for cancer, og forsøgspersoner, der er smittet med humant immundefektvirus (hiv)) er der undertiden observeret nedsat følsomhed.

De sjældne tilfælde af resistens, der er observeret, skyldes generelt utilstrækkelig viral thymidinkinase og optræder ved lavere virulens. Der er observeret enkelte tilfælde af nedsat følsomhed over for aciclovir efter ændringer i enten thymidinkinase eller viral DNA-polymerase. Virulensen af disse vira synes uændret.

Kliniske studier

Der foreligger ingen oplysninger om virkningen af orale eller injicerbare (i.v.) varianter af aciclovir på fertiliteten hos kvinder.

I et studie af 20 mandlige patienter med normal sædkvalitet viste oral administration af aciclovir i doser på op til 1 g om dagen, over en periode på op til 6 måneder, ingen klinisk signifikant virkning på antallet af spermatozoer, deres mobilitet eller deres morfologi.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Aciclovir optages kun delvist i tarmen.

Efter doser på 200 mg aciclovir administreret hver fjerde time til voksne, når gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration ved *steady‑state* (Cssmax) 0,7 mikrogram/ml (3,1 mikromolar).

Efter doser på 400 mg og 800 mg administreret hver fjerde time til voksne, blev der observeret en stigning i Cssmax, der var proportionelt lavere end dosen, med værdier på 1,2 og 1,8 mikrogram/ml (5,3 og 8 mikromolar).

Fordeling

Aciclovir fordeles til væv, herunder hjerne, nyrer, lunger, lever, muskler, vaginalsekreter og herpetisk vesikelvæske.

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen på 26 l indikerer, at aciclovir fordeles i hele kroppens væskevolumen. De tilsyneladende værdier efter oral administration (Vd/F) varierer fra 2,3 til 17,8 l/kg.

Aciclovir bindes kun i ringe grad til plasmaproteiner (9‑33 %), og der forventes ikke lægemiddelinteraktioner, der involverer fortrængning af aciclovir fra dets bindingssteder.

Koncentrationen i cerebrospinalvæsken er ca. 50 % af steady‑state-plasmakoncentration.

Biotransformation

Aciclovir udskilles hovedsageligt uomdannet gennem nyrerne. Hovedmetabolitten i aciclovir, 9‑(carboxy‑methoxymethyl)guanin, udgør ca. 10‑15 % af den dosis, der udskilles i urinen.

Elimination

Den gennemsnitlige systemiske eksponering (ASC0-∞)) for aciclovir varierer mellem 1,9 og 2,2 mikrogram\*t/ml efter en dosis på 200 mg. Hos voksne er den terminale plasmahalveringstid for aciclovir efter i.v. administration af aciclovir, cirka 2,9 timer. Renal clearance af aciclovir (CLr=14,3 l/t) er væsentligt højere end kreatinin-clearance, hvilket indikerer, at en tubulær sekretion, sammen med glomerulær filtration, bidrager til renal elimination af lægemidlet. Halveringstiden og total clearance af aciclovir afhænger af nyrefunktionen. Det anbefales derfor at tilpasse doseringen hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos nyfødte (0‑3 måneder), der blev behandlet med doser på 10 mg/kg som infusion over en time hver 8. time, var den terminale plasmahalveringstid 3,8 timer.

Hos ældre patienter falder den samlede clearance i kroppen med stigende alder og er forbundet med nedsat kreatinin-clearance, selv om der kun ses små ændringer i den terminale plasmahalveringstid.

Hos patienter med kronisk nyresvigt var den gennemsnitlige terminale halveringstid 19,5 timer. Den gennemsnitlige halveringstid for aciclovir under hæmodialyse var 5,7 timer. Aciclovirs plasmakoncentration faldt ca. 60 % under dialyse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagenicitet

Resultaterne fra en lang række mutagenicitetstests *in vitro* og *in vivo* viser en meget lav sandsynlighed for, at aciclovir udgør en genetisk risiko for mennesker.

Karcinogenicitet

Aciclovir viste ikke tegn på karcinogent potentiale i langtidsstudier med rotter og mus.

Teratogenicitet

Systemisk administration af aciclovir i internationalt anerkendte standardtests indikerer ingen embryotoksiske eller teratogene virkninger hos kaniner, rotter eller mus.

I en ikke-standard test med rotter sås føtale abnormaliteter, dog kun efter så høje subkutane doser, at der opstod maternel toksicitet. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fertilitet

Der er rapporteret om bivirkninger på spermatogenesen i forbindelse med den generelle toksicitet hos rotter og hunde. Disse blev kun rapporteret kun ved doser af aciclovir, der langt oversteg de terapeutiske doser, og var overvejende reversible. Studier af to generationer hos mus afslørede ingen virkning af (oralt administreret) aciclovir på fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (anvendes til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

*Efter rekonstitution – 250 mg:*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 23‑27 °C under kunstigt lys og ved 2‑8 °C efter opløsning i 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæsker.

*Efter rekonstitution – 500 mg:*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 23‑27 °C under kunstigt lys og ved 2‑8 °C efter opløsning i 20 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæsker.

*Efter opløsning – 250 mg*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 12 timer ved 23‑27 °C ved en koncentration af aciclovir på 2,5 mg/ml efter fortynding med de kompatible opløsninger, der er nævnt i pkt. 6.6.

*Efter opløsning – 500 mg*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 12 timer ved 23‑27 °C ved en koncentration af aciclovir på 5,0 mg/ml efter fortynding med de kompatible opløsninger, der er nævnt i pkt. 6.6.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, eller de tider, der er angivet ovenfor for den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning, alt efter hvad der er kortest, medmindre åbning/rekonstitu­tion/fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

250 mg:

Klare hætteglas af type I‑glas med en kapacitet på 10 ml, lukket med 20 mm bromobutylgummiprop og 20 mm aluminiumsforsegling, og med farvede (mørkeblå) drejehætter af plastik.

500 mg:

Klare hætteglas af type I‑glas med en kapacitet på 20 ml, lukket med 20 mm bromobutylgummiprop og 20 mm aluminiumsforsegling, og med farvede (gule) drejehætter af plastik.

Pakningsstørrelser: 1, 5 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Skal klargøres umiddelbart før brug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Rekonstitution:

Aciclovir "Noridem" skal rekonstitueres med følgende volumener af enten vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæsker for at fremstille en opløsning, der indeholder 25 mg aciclovir pr. ml:

Formuleringsvolumen af væske til rekonstitution

250 mg hætteglas 10 ml

500 mg hætteglas 20 ml

Ud fra den beregnede dosis bestemmes det rette antal og styrke af de hætteglas, der skal anvendes.

For at rekonstituere hvert hætteglas skal den anbefalede mængde infusionsvæske tilsættes, hvorefter hætteglasset omrystes forsigtigt, indtil indholdet er helt opløst.

Administration:

Den relevante dosis af Aciclovir "Noridem" skal administreres ved langsom intravenøs infusion over en time.

Efter rekonstitution kan Aciclovir "Noridem" administreres med en infusionspumpe med kontrolleret hastighed. Alternativt kan den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere for at opnå en aciclovir-koncentration på højst 5 mg/ml (0,5 % w/v) til administration ved infusion.

Den relevante mængde rekonstitueret opløsning tilsættes den valgte infusionsopløsning, som anbefalet nedenfor, og rystes godt for at sikre tilstrækkelig blanding.

Hos børn og nyfødte, hvor det er tilrådeligt at holde mængden af infusionsvæske på et minimum, anbefales det, at fortynding sker på basis af 4 ml opløsning (100 mg aciclovir) tilsat til 20 ml infusionsvæske.

Hos voksne anbefales det at bruge infusionsposer, som indeholder 100 ml infusionsvæske, selv når dette resulterer i en aciclovir-koncentration, der er væsentligt lavere end 0,5 % w/v. En 100 ml infusionspose kan således anvendes til enhver dosis mellem 250 mg og 500 mg aciclovir (10 og 20 ml rekonstitueret opløsning), mens der skal anvendes to poser til doser mellem 500 og 1000 mg.

Under forudsætning af, at lægemidlet fortyndes i overensstemmelse med de anbefalede doseringsregimer, er Aciclovir "Noridem" kompatibelt med følgende infusionsvæsker:

* Natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion
* Natriumchlorid til intravenøs infusion (0,45 % w/v)
* Natriumchlorid (0,18 % w/v) og glucose (4 % w/v) til intravenøs infusion
* Natriumchlorid (0,45 % w/v) og glucose (2,5 % w/v) til intravenøs infusion
* Natriumlactatopløsning til intravenøs infusion (Hartmanns opløsning).

Ved fortynding af Aciclovir "Noridem" i overensstemmelse med ovenstående, opnås en aciclovir-koncentration på højst 0,5 % w/v.

Lægemidlet er ikke tilsat et antimikrobielt konserveringsmiddel. Rekonstitution og fortynding skal derfor udføres under fuldt aseptiske forhold umiddelbart før brug. Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

Rekonstitueret eller fortyndet opløsning må ikke opbevares i køleskab.

Hvis der bemærkes synlig turbiditet eller krystallisering i opløsningen før eller under infusionen, skal præparatet kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

250 mg: 72212

500 mg: 72213

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-