

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir Accord 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää asikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 25 mg:aa asikloviiria.

Yksi 10 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää asikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 250 mg:aa asikloviiria.

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää asikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg:aa asikloviiria.

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää asikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 1 g:aa asikloviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 2,67 mg natriumia (noin 0,116 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos lasisessa injektiopullossa. Asianmukaisissa näkyvyysolosuhteissa tarkasteltuna liuoksen pitäisi olla käytännössä katsoen hiukkaseton.

Liuoksen pH-arvo on 10,7–11,7.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aciclovir Accord -valmiste on tarkoitettu

- herpes simplex -infektioiden ennaltaehkäisyyn ja hoitoon
 - luuytimensiirtopotilaille
 - akuuttia leukemiaa sairastaville potilaille remission induktiohoidon aikana
- seuraavien tilojen hoitoon:
 - varicella zoster -viruksen aiheuttamat primaari- ja uusintainfektiot immuunipuutteisilla potilailla
 - vaikea vyöruusu (varicella zoster -viruksen aiheuttamat uusintainfektiot) potilailla, joiden immuunivaste on normaali
 - vaikea genitaalisherpeksen primaari-infektio
 - herpes simplex -enkefaliitti
 - vastasyntyneen herpes.

4.2 Annostus ja antotapa

Aciclovir Accord -valmisteen saa antaa vain hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

Aciclovir Accord -valmistetta ei saa koskaan antaa bolusinjektiona (ks. myös kohta 6.6).

Hoidon kesto

Herpes simplex -enkefaliittia sairastaville potilaille Aciclovir Accord -hoidon kesto on 10 vuorokautta. Vastasyntyneen herpestä sairastaville potilaille Aciclovir Accord -hoidon kesto on yleensä 14-21 vuorokautta.

Muita herpes simplex -infektioita ja varicella zoster -viruksen aiheuttamia infektioita sairastaville potilaille Aciclovir Accord -hoidon kesto on yleensä 5 vuorokautta. Näiden potilaiden hoidon kesto määräytyy kuitenkin potilaan kunnon ja hoitovasteen mukaan.

Aciclovir Accord -valmisteen profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Annostus aikuisille

Herpes simplex -infektioita sairastaville potilaille (joilla on normaali tai heikentynyt immuunivaste) ja varicella zoster -infektioita sairastaville potilaille (joilla on normaali immuunivaste) Aciclovir Accord -annos on 5 mg/kg 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Immuunipuutteisille varicella zoster -infektioita sairastaville potilaille ja herpes simplex -enkefaliittia sairastaville potilaille Aciclovir Accord -annos on 10 mg/kg 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Annostus pikkulapsille ja lapsille

Pikkulasten ja lasten Aciclovir Accord -annos voidaan laskea kehon pinta-alan mukaan.

Tämä on paras menetelmä annoksen laskemiseen **lapsille, joiden ikä on 3 kk–12 vuotta**, jotta estetään liian pienen annoksen antaminen.

Herpes simplex -infektioita sairastaville lapsille (joilla on normaali tai heikentynyt immuunivaste) ja varicella zoster -infektioita sairastaville lapsille (joilla on normaali immuunivaste) Aciclovir Accord -annos on 250 mg/m² (kehon pinta-ala) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Immuunipuutteisille varicella zoster -infektioita sairastaville lapsille ja herpes simplex -enkefaliittia sairastaville lapsille Aciclovir Accord -annos on 500 mg/kg 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille annosta säädetään munuaisten toiminnan heikentymisen mukaan (ks. kohta ”Annostus munuaisten vajaatoiminnassa”).

Vastasyntyneille ja alle 3 kuukauden ikäisille lapsille Aciclovir Accord -annos lasketaan painon mukaan. Suositeltu annostus varmistetun tai epäillyn vastasyntyneen herpeksen hoitoon on 20 mg/kg Aciclovir Accord -valmistetta 8 tunnin välein. Hoitajakso on 21 vuorokautta levinneen sairauden ja keskushermoston infektion yhteydessä ja 14 vuorokautta ihoon ja limakalvoille rajoittuneen sairauden hoidossa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille asikloviiriannos on laskettava munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta ”Annostus munuaisten vajaatoiminnassa”).

Annostus iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaille)

Iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon. Asikloviiriannosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta ”Annostus munuaisten vajaatoiminnassa”). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Aciclovir Accord -valmistetta potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä asikloviiri poistuu munuaisten kautta. Näiden potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta muutetaan kreatiinipuhdistuman

mukaisesti. Aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille käytetty yksikkö on ml/min ja pikkulapsille ja enintään 12-vuotiaille lapsille yksikkö on ml/min/1,73 m².

Taulukko 1: Annoksen muuttaminen – aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset, joilla on heikentynyt munuaistoiminta

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min	Suosittelua annos 5 tai 10 mg/kg annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min	Suosittelua annos 5 tai 10 mg/kg annetaan 24 tunnin välein.
0–10 ml/min	Suosittelua annos 5 tai 10 mg/kg puolitetaan ja annetaan 24 tunnin välein.
Hemodialyysihoidon saavat potilaat	Hemodialyysihoidon saaville potilaille suositellua annos 5 tai 10 mg/kg puolitetaan ja annetaan 24 tunnin välein dialyysin jälkeen.

Taulukko 2: Annoksen muuttaminen – vastasyntyneet, pikkulapset ja enintään 12-vuotiaat lapset, joilla on heikentynyt munuaistoiminta

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min/1,73 m ²	Suosittelua annos (250 tai 500 mg/m ² (kehon pinta-ala) tai 20 mg/kg) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min/1,73 m ²	Suosittelua annos (250 tai 500 mg/m ² (kehon pinta-ala) tai 20 mg/kg) annetaan 24 tunnin välein.
0–10 ml/min/1,73 m ²	Suosittelua annos (250 tai 500 mg/m ² (kehon pinta-ala) tai 20 mg/kg) puolitetaan ja annetaan 24 tunnin välein.
Hemodialyysihoidon saavat potilaat	Hemodialyysihoidon saaville potilaille suositellua annos (250 tai 500 mg/m ² (kehon pinta-ala) tai 20 mg/kg) puolitetaan ja annetaan 24 tunnin välein dialyysin jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asikloviirille tai valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Laskimonsisäisen annoksen saa antaa vain tunnin kestävässä infuusiona, jotta vältetään asikloviirin saostuminen munuaisiin; lääkettä ei saa antaa nopeana tai bolusinjektiona.

Asikloviiri poistuu munuaisten kautta ja sen vuoksi annosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Myös iäkkäiden potilaiden annosta on aina pienennettävä, sillä munuaistoiminnan heikkenemisen riski on heillä suurentunut (ks. kohta 4.2) Nämä potilasryhmät ovat suuremmissa vaarassa saada neurologisia haittavaikutuksia, joten heitä on seurattava tarkoin näiden vaikutusten varalta. Raportoiduissa tapauksissa haittavaikutukset menivät yleensä ohi, kun Aciclovir Accord-hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Aciclovir Accord -hoitoa saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Suuria Aciclovir Accord -annoksia saavien potilaiden (esim. herpesenkefaliitin hoidossa) munuaistoimintaa on myös tarkkailtava erityisen huolellisesti etenkin, jos potilaat ovat kuivuneita tai heillä on munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaistoiminnan heikkenemisen riski suurenee, kun valmistetta käytetään yhdessä muiden munuaistoksisten lääkkeiden kanssa. Varovaisuuteen on syytä, kun laskimoon annettavaa asikloviiria annetaan yhdessä munuaistoksisten lääkkeiden kanssa.

Pitkittyneet tai toistuvat hoidot asikloviirilla vaikeasta immuunipuutoksesta kärsivillä potilailla voi johtaa virusten herkkyyden vähenemiseen ja asikloviirihoidon tehon heikkenemiseen (ks. kohta 5.1).

Lihavilta potilailta, jotka ovat saaneet asikloviiria laskimoon heidän todellisen painonsa mukaan laskettuna, on mitattu suurentuneita lääketeitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Annoksen pienentämistä on siksi harkittava lihaville potilaille ja etenkin iäkkäille potilaille tai potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Tämä lääkevalmiste sisältää 26,7 mg natriumia per 10 ml:n injektio­pullo, joka vastaa 1,41 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille, 53,4 mg natriumia per 20 ml:n injektio­pullo, joka vastaa 2,82 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille ja 106,8 mg natriumia per 40 ml:n injektio­pullo, joka vastaa 5,65 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet, jotka kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erittymisestä, voivat suurentaa plasman asikloviiripitoisuuksia tällä mekanismilla. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla ja vähentävät asikloviirin puhdistumaa. Annoksen säätäminen ei ole kuitenkaan tarpeen, koska asikloviirin terapeuttinen leveys on laaja.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos laskimonsisäistä asikloviiria saaville potilaille annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka kilpailevat sen kanssa eliminaatiosta, koska on mahdollista, että toisen tai molempien lääkkeiden tai niiden metaboliittien pitoisuus plasmassa nousee. Asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen nousua on havaittu, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti.

Litiumin toksisuusriskin vuoksi sen pitoisuutta seerumissa on tarkkailtava huolellisesti, jos litiumia annetaan samanaikaisesti suuren laskimonsisäisen asikloviiriannoksen kanssa.

Varovaisuutta on myös noudatettava (mukaan lukien munuaistoiminnan tarkkailu), jos laskimonsisäisen asikloviirin kanssa annetaan samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat jollain muulla tavalla munuaisten fysiologiaan (esim. siklosporini, takrolimuusi).

Kokeellinen tutkimus viidellä miespuolisella potilaalla osoitti, että samanaikainen hoito asikloviirilla ja **teofylliinillä** suurentaa teofylliinin kokonaisannoksen AUC-arvoa noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuuksien mittaaminen on suositeltavaa, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti asikloviirilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Tutkimuksessa, jossa asikloviiria annettiin yhden gramman vuorokausiannokseen asti suun kautta kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali, asikloviirilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan (ks. kohta 5.2).

Raskaus

Asikloviirin laskimonsisäisestä käytöstä raskausaikana ei ole riittävästi tietoa. Laajat tiedot asikloviirin käytöstä suun kautta raskauden aikana eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta se on todennäköisesti pieni. Asikloviirin lyhytaikaisesta käytöstä vaikeissa käyttöaiheissa ei ole tiettävästi vaaraa. Asikloviirin käyttöä raskauden aikana on harkittava vain, jos äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti

aiheutuva riski.

Imetys

Asikloviiria erittyy vain vähäisinä määrinä äidinmaitoon. Enimmäismäärä, jonka imeväinen voi saada rintamaidosta, on vain pieni prosenttiosuus sallitusta pikkulasten annoksesta. Siksi lyhytaikaisessa hoidossa imetykselle ei ole esteitä. Pitkäaikaisessa käytössä on suositeltavaa keskeyttää imetys.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Laskimoinfusiona annettavaa asikloviiria käytetään yleensä sairaalapotilaille, eivätkä tiedot ajokyvystä ja koneidenkäyttökyvystä ole yleensä oleellisia. Tutkimuksia ei ole tehty asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt yleisyydet haittatapahtumille ovat arvioita. Useimmille tapahtumille soveltuvaa tietoa ei ollut saatavissa esiintymistiheyden arvioimiseksi. Lisäksi haittatapahtumien esiintyminen saattaa vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$.

Veri ja imukudos:

Melko harvinainen: veriarvojen aleneminen (anemia, trombosytopenia, leukopenia).

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinainen: anafylaksia.

Psyykkiset häiriöt ja hermosto:

Hyvin harvinainen: päänsärky, huimaus, agitaatio, sekavuus, vapina, ataksia, dysartria, hallusinaatiot, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma.

Yllä mainitut haitat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti raportoitu potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto:

Yleinen: laskimotulehdus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin harvinainen: hengenahdistus.

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu.

Hyvin harvinainen: ripuli, vatsakipu.

Maksa ja sappi:

Yleinen: ohimenevää maksaentsyymiarvojen nousua.

Hyvin harvinainen: ohimenevää bilirubiiniarvojen nousua, keltaisuus, hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: pruritus, urtikaria, ihottumia (myös valoyliherkkyys)

Hyvin harvinainen: angioedeema.

Munuaiset ja virtsatiet:

Yleinen: veren urean ja kreatiniinin lisääntyminen.

Nopean veren urea- ja kreatiniinitason nousun uskotaan liittyvän plasman asikloviiri-huippupitoisuuksiin ja potilaan nesteytystasoon. Tämän välttämiseksi lääkettä ei pidä antaa bolusinjektiona vaan hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

Hyvin harvinainen: munuaistoiminnan heikkeneminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja munuaiskipu.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaistoiminnan heikkeneminen menee yleensä ohi nopeasti, kun potilas saadaan nesteytetyksi ja/tai lääkemannosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Joissain harvoissa tapauksissa tämä saattaa kuitenkin johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan.

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan ja kristalluriaan.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit:

Hyvin harvinainen: väsymys, kuume, paikalliset tulehdusreaktiot.

Kun asikloviiria on vahingossa päässyt suonen ulkopuoliseen kudokseen, tämä on johtanut vaikeisiin paikalliseen tulehdusreaktioihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäisesti annetut yliannokset asikloviiria ovat johtaneet seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyyppipitoisuuden nousuun ja tästä seuraten munuaisten vajaatoimintaan. Yliannokseen on liittynyt neurologisia vaikutuksia, mm. sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa.

Potilaita on seurattava tarkasti toksisuuteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, joten sitä voidaan käyttää oireisen yliannoksen hoitona.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01.

Asikloviiri on synteettinen puriin nukleosidianaalogi, jolla on *in vitro* ja *in vivo* estävä vaikutus ihmisen herpesviruksia vastaan, mukaan lukien herpes simplex -virustyyppit (HSV) 1 ja 2 ja varicella zoster -virus (VZV), Epstein Barr -virus (EBV) ja sytomegalovirus (CMV). Soluviljelmässä asikloviirilla on

suurin antiviraalinen vaikutus HSV-1:tä kohtaan, tämän jälkeen herkkyysjärjestys (heikkenevässä järjestyksessä) on HSV-2, VZV, EBV ja CMV.

Asikloviirin estävä vaikutus HSV-1-, HSV-2-, VZV- ja EBV-virusia kohtaan on hyvin selektiivinen. Normaalin infektoitumattoman solun tymidiinikinaasientsyymi (TK) ei käytä asikloviiria tehokkaasti substraattinaan. Siksi toksisuus nisäkkään isäntäsoluja kohtaan on alhainen. HSV:n, VZV:n ja EBV:n tymidiinikinaasi muuttaa asikloviirin asikloviirimonofosfaatiksi, joka on nukleosidianalogi. Solun entsyymit muuntavat tämän edelleen trifosfaatiksi. Asikloviiritrifosfaatti vaikuttaa viruksen DNA-polymeraasiin ja estää viruksen DNA:n replikaation: sen asettuminen viruksen DNA-ketjuun lopettaa ketjunmuodostuksen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Aikuisilla keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss\ max}$) yhden tunnin kestäneen 2,5 mg/kg infuusion jälkeen oli 22,7 mikromol/l (5,1 mikrog/ml), 5 mg/kg infuusion jälkeen 43,6 mikromol/l (9,8 mikrog/ml) ja 10 mg/kg infuusion jälkeen 92 mikromol/l (20,7 mikrog/ml). Vastaavat alimmat pitoisuudet ($C_{ss\ min}$) olivat 7 tuntia myöhemmin 2,2 mikromol/l (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromol/l (0,7 mikrog/ml) ja 10,2 mikromol/l (2,3 mikrog/ml). Yli 1-vuotiailla lapsilla todettiin vastaavat huippupitoisuudet ($C_{ss\ max}$) ja minimipitoisuudet ($C_{ss\ min}$) käytettäessä 250 mg/m² annoksen sijasta annosta 5 mg/kg ja 500 mg/m² annoksen sijasta annosta 10 mg/kg.

Vastasyntyneillä (0–3 kk), joita hoidettiin 8 tunnin välein annetuilla tunnin kestäville 10 mg/kg infuusioannoksilla, $C_{ss\ max}$ -pitoisuus oli 61,2 mikromol/l (13,8 mikrog/ml) ja $C_{ss\ min}$ -pitoisuus 10,1 mikromol/l (2,3 mikrog/ml). Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviiria 15 mg/kg 8 tunnin välein, havaittiin C_{max} -pitoisuuden (83,5 mikromol/l, 18,8 mikrog/ml) ja C_{min} -pitoisuuden (14,1 mikromol/l, 3,2 mikrog/ml) kasvavan likimäärin annoksen mukaan.

Näillä potilailla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. Iäkkäillä kokonaispuhdistuma laskee iän myötä ja siihen liittyy kreatiniinipuhdistuman vähentyminen, vaikka terminaalinen puoliintumisaika plasmassa muuttuu vain vähän.

Potilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta, asikloviirin puoliintumisaika oli 19,5 tuntia. Hemodialyysissä asikloviirin keskimääräinen puoliintumisaika oli 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuudet laskivat noin 60 % dialyysin aikana.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa sairaalloisen lihaville naispotilaille (n = 7) annettiin laskimonsisäisiä asikloviiriannoksia todellisen kehonpainon mukaan, havaittiin yhdenmukaisesti ryhmien välisen painoeron kanssa, että asikloviiripitoisuus plasmassa oli noin kaksinkertainen normaalipainoisiin potilaisiin (n = 5) verrattuna.

Jakautuminen

Asikloviirin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 50 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (9–33 %), eikä interaktioita, joihin liittyy syrjäyttämistä sitoutumiskohdissa, odoteta esiintyvän.

Eliminaatio

Aikuisilla asikloviirin puoliintumisaika plasmassa asikloviirin annon jälkeen on noin 2,9 tuntia. Suurin osa lääkkeestä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaispuhdistuma on huomattavasti suurempaa kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä osoittaa, että asikloviiri poistuu elimistöstä sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä munuaistiehyistä. 9-karboksimetoksimetyyliguanini on asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti, ja sitä on noin 10–15 % virtsaan erittyvästä annoksesta.

Kun asikloviiria annetaan 1 gramman probenesidiannoksen jälkeen, puoliintumisaika pidentyy noin 18 %:lla ja AUC suurenee 40 %:lla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

Tulokset lukuisista *in vitro*- ja *in vivo*-mutageenisuustutkimuksista viittaavat siihen, ettei asikloviiri todennäköisesti aiheuta ihmisille geneettistä riskiä.

Karsinogeenisuus:

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa asikloviirin ei havaittu olevan karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

Systeemisesti annettu asikloviiri ei kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaneille, rotille eikä hiirille.

Ei-standardoidussa testissä rotilla havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Hedelmällisyys:

Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa asikloviirilla on todettu olevan suurelta osin palautuvia haittavaikutuksia spermatogeneesiin silloin, kun sillä on myös toksisia vaikutuksia. Tällöin annostus on kuitenkin ollut huomattavasti terapeutista annosta suurempi. Kahdella hiirisukupolvella tehdyssä tutkimuksessa oraalisesti annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

Laimennuksen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C:ssa). Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Kun laimennus on tehty validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä, alle 25 °C:ssa.

Varoitus: Samanlaisten myyntiluvallisten valmisteiden säilyvyysajoissa laimennuksen jälkeen on eroja.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20 tai 50 ml:n kirkkaita, lasisia injektiopulloja (joiden täyttömäärät ovat vastaavasti 10, 20 ja 40 ml), kumitulppa ja auki napsautettava alumiinisinetti.
Toimitetaan 1, 5 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Käyttämätön valmiste tai jätteet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Määritä käytettävien injektiopullojen määrä ja vahvuus lasketun annoksen perusteella.

Anto:

Vaadittu asikloviiriannos on annettava hitaana tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona. Aciclovir Accord voidaan antaa sellaisella infuusiopumpulla, jonka infuusionopeus on säädettävissä.

Vaihtoehtoisesti Aciclovir Accord voidaan edelleen laimentaa siten, ettei asikloviiripitoisuus ole suurempi kuin 5 mg/ml (0,5 % w/v), ja antaa infuusiona.

Lisää tarvittu määrä Aciclovir Accord -valmistetta valittuun infuusioliuokseen alla olevien suositusten mukaisesti ja ravista hyvin niin, että liuos sekoittuu kunnolla.

Lapsia ja vastasyntyneitä hoidettaessa infuusion tilavuus on pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämän vuoksi suositellaan seuraavaa menettelyä: 4 ml liuosta (100 mg asikloviiriä) lisätään 20 ml:aan infuusionestettä.

Aikuisille suositellaan käytettäväksi infuusiopusseja, jotka sisältävät 100 ml infuusionestettä, vaikka näin asikloviirin pitoisuudeksi tulisikin huomattavasti alle 0,5 % w/v. Yhtä 100 ml:n infuusiopussia voidaan siis käyttää mille tahansa 250 mg–500 mg:n (10 ml ja 20 ml liuosta) suuruiselle asikloviiriannokselle. Kahta pussia on käytettävä annoksen ollessa 500 mg–1000 mg.

Kun asikloviiri laimennetaan suositusten mukaisesti, sen tiedetään olevan yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa ja stabiili 24 tuntia huoneenlämmössä (alle 25 °C):

Natriumkloridi infuusioneste laskimoon (0,45 % ja 0,9 w/v)

Natriumkloridi (0,18 % w/v) ja glukoosi infuusioneste laskimoon (4 % w/v)

Natriumkloridi (0,45% w/v) ja glukoosi infuusioneste laskimoon (2,5% w/v)

Natrium-laktaattiyhdistelmäliuos infuusioneste laskimoon (Hartmannin liuos)

Edellä olevien ohjeiden mukaisesti laimennetun liuoksen asikloviiripitoisuus ei ole suurempi kuin 0,5 % w/v.

Valmiste ei sisällä säilytysainetta. Tämän vuoksi laimennus on tehtävä välittömästi ennen käyttöä täysin aseptisissä olosuhteissa ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Jos liuoksessa on selvää sakkaa tai siinä havaitaan kiteytymistä ennen infuusiota tai sen aikana, liuos on hävitettävä.

Yhteensopivuus on osoitettu polypropeeniruiskujen (PP), polyvinyylikloridia (PVC) sisältämättömien infuusiolaitteiden ja polyvinyylikloridia (PVC) sisältämättömien infuusiopussien kanssa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36528

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Accord 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller aciklovirnatrium motsvarande 25 mg aciklovir.

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller aciklovirnatrium motsvarande 250 mg aciklovir.

Varje injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller aciklovirnatrium motsvarande 500 mg aciklovir.

Varje injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller aciklovirnatrium motsvarande 1 g aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 2,67 mg natrium (cirka 0,116 mmol)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös eller nästan färglös lösning, i en injektionsflaska av glas. Vid undersökning under lämpliga ljusförhållanden ska lösningen vara i stort sett fri från främmande partiklar.

pH-värdet är mellan 10,7 och 11,7.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aciclovir Accord är avsett för:

- behandling och profylax av herpes simplex-infektioner
 - hos patienter som genomgår benmärgstransplantationer
 - under remissions-/induktionsbehandling hos patienter med akut leukemi
- behandling av
 - primära och återkommande varicella zoster-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar
 - svår bältros (återkommande varicella zoster-infektioner) hos patienter med ett normalt immunförsvar.
 - Svår initial genital herpes
 - Herpes simplex-encefalit

Neonatal herpes

4.2 Dosering och administreringsätt

Aciclovir Accord ska endast administreras som en långsam intravenös infusion under 1 timme.

Aciclovir Accord ska aldrig ges som en bolusinjektion (se även avsnitt 6.6).

Behandlingslängd

Hos patienter med herpes simplex-encefalit är behandlingslängden med Aciclovir Accord 10 dagar.

Hos patienter med herpes neonatorum är behandlingslängden med Aciclovir Accord vanligtvis 14-21 dagar.

Hos patienter med andra herpes simplex-infektioner och hos patienter med herpes zoster är behandlingslängden med Aciclovir Accord vanligtvis 5 dagar. Behandlingslängden hos dessa patienter beror dock på patientens tillstånd och behandlingssvar.

Behandlingslängden vid profylaktisk administrering av Aciclovir Accord fastställs utifrån den tid det föreligger risk för infektion.

Dosering till vuxna

Hos patienter med herpes simplex-infektioner (med normalt eller nedsatt immunförsvar) och hos patienter med varicella zoster-infektioner (med normalt immunsvär) är dosen Aciclovir Accord 5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme vid normal njurfunktion.

Hos patienter med nedsatt immunförsvar och varicella zoster-infektioner och hos patienter med herpes simplex-encefalit är dosen Aciclovir Accord 10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme vid normal njurfunktion.

Dosering till spädbarn och barn

Dosen Aciclovir Accord till spädbarn och barn kan beräknas baserat på kroppsytan.

Hos **barn mellan 3 månader och 12 år** är detta den bästa metoden för att beräkna dosen och förhindra underdosering.

Hos barn med herpes simplex-infektioner (med normalt eller nedsatt immunförsvar) och hos barn med varicella zoster-infektioner (med normalt immunförsvar) är dosen Aciclovir Accord 250 mg/m² kroppsytan var 8:e timme vid normal njurfunktion.

Hos barn med nedsatt immunförsvar och varicella zoster-infektioner och hos barn med herpes simplex-encefalit är dosen Aciclovir Accord 500 mg/m² kroppsytan var 8:e timme vid normal njurfunktion.

Hos barn med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras beroende på graden av nedsatt njurfunktion (se ”Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion”).

Hos barn under 3 månader och nyfödda beräknas dosen Aciclovir Accord baserat på kroppsvikt. Den rekommenderade doseringsregimen för behandling av bekräftad eller misstänkt neonatal herpes är 20 mg/kg kroppsvikt Aciclovir Accord var 8:e timme under 21 dagar vid spridd sjukdom och infektion i centrala nervsystemet eller under 14 dagar när sjukdomen är begränsad till hud och slemhinnor. Hos patienter med nedsatt njurfunktion måste aciklovirdosen justeras efter graden av nedsatt njurfunktion (se ”Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion”).

Dosering till äldre patienter (över 65 år)

En eventuellt nedsatt njurfunktion ska beaktas hos äldre patienter. Aciklovirdosen måste justeras i därefter (se ”Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion”). En bra vätskebalans måste säkerställas.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas när Aciclovir Accord administreras till patienter med nedsatt njurfunktion eftersom aciklovir elimineras renalt. En bra vätskebalans måste säkerställas hos dessa patienter.

Doseringsjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion baseras på kreatininclearance. Enheten ml/min används för vuxna och barn över 12 år och enheten ml/min/1,73 m² används för spädbarn och barn upp till och med 12 års ålder.

Tabell 1: Dosjusteringar hos vuxna och barn över 12 år med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	Dosering
25-50 ml/min	Rekommenderad dos är 5 eller 10 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme.
10-25 ml/min	Rekommenderad dos är 5 eller 10 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme.
0-10 ml/min	Rekommenderad dos på 5 eller 10 mg/kg kroppsvikt ska halveras och administreras var 24:e timme.
Hemodialyspatienter	Hos patienter som får hemodialys ska rekommenderad dos på 5 eller 10 mg/kg kroppsvikt halveras och administreras var 24:e timme och efter dialys..

Tabell 2: Dosjusteringar hos nyfödda, spädbarn och barn till och med 12 års ålder med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	Dosering
25-50 ml/min/1,73 m ²	Rekommenderad dos (250 eller 500 mg/m ² kroppsytta eller 20 mg/kg kroppsvikt) administrerat var 12:e timme
10-25 ml/min/1,73 m ²	Rekommenderad dos (250 eller 500 mg/m ² kroppsytta eller 20 mg/kg kroppsvikt) administrerat var 24:e timme
0-10 ml/min/1,73 m ²	Rekommenderad dos (250 eller 500 mg/m ² kroppsytta eller 20 mg/kg kroppsvikt) ska halveras och administreras var 24:e timme
Hemodialyspatienter	Hos patienter som får hemodialys är rekommenderad dos (250 eller 500 mg/m ² eller 20 mg/kg kroppsvikt) som ska halveras och administreras var 24:e timme och efter dialys..

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aciklovir eller valaciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Den intravenösa dosen får bara administreras som en infusion under en period på en timme för att förhindra utfällning av aciklovir i njurarna. Läkemedlet ska inte administreras som en snabb injektion eller en bolusinjektion.

Aciklovir utsöndras renalt och dosen ska således minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Även hos äldre patienter, som löper ökad risk för nedsatt njurfunktion, måste dosen alltid minskas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Dessa patientgrupper löper större risk att utveckla neurologiska biverkningar och ska därför övervakas noggrant för tecken på dessa biverkningar. I de rapporterade fallen var dessa biverkningar vanligtvis reversibla och försvann så snart behandlingen med Aciclovir Accord upphörde (se avsnitt 4.8).

En bra vätskebalans måste säkerställas hos patienter som behandlas med Aciclovir Accord. Beakta särskilt njurfunktionen hos patienter som behandlas med höga doser av Aciclovir Accord, t.ex. på grund av herpesencefalit, särskilt hos patienter som är uttorkade eller har nedsatt njurfunktion.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid användning i kombination med andra nefrotoxiska läkemedel. Försiktighet rekommenderas när aciklovir administreras intravenöst i kombination med nefrotoxiska läkemedel.

Långvariga eller upprepade behandlingskuror med aciklovir hos patienter som är svårt immunsupprimerade kan leda till selektion av virus med nedsatt känslighet som inte längre svarar på behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Hos obesa patienter som får aciklovir intravenöst baserat på deras faktiska kroppsvikt kan ökad

plasmakoncentration observeras (se avsnitt 5.2). En dosminskning ska därför övervägas hos obesa patienter och särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter.

Detta läkemedel innehåller 26,7 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,41 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna), 53,4 mg natrium per 20 ml injektionsflaska motsvarande 2,82 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna) och 106,8 mg natrium per 40 ml injektionsflaska, motsvarande 5,65 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir utsöndras primärt oförändrat i urinen via aktiv tubulär sekretion. Samtidigt administrerade läkemedel som tävlar med denna mekanism kan öka plasmakoncentrationen av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism och minskar renal clearance av aciklovir. Ingen justering av aciklovirdosen anses dock vara nödvändig på grund av aciklovirs breda terapeutiska index.

Hos patienter som får aciklovir intravenöst krävs försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som konkurrerar med aciklovir för eliminering på grund av risken för ökade plasmanivåer för det ena eller båda läkemedlen eller deras metaboliter. Ökningar av plasma AUC för aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunsupprimerande medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt.

Om **litium** administreras samtidigt med höga doser av aciklovir intravenöst ska litiumserumkoncentrationen kontrolleras noggrant på grund av risken för litiumtoxicitet.

Försiktighet krävs (med övervakning av förändringar av njurfunktion) vid administrering av aciklovir intravenöst med läkemedel som påverkar andra delar av njurarnas fysiologi (t.ex. ciklosporin, takrolimus).

En experimentell studie på fem manliga försökspersoner indikerar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av totalt administrerat **teofyllin** med cirka 50 %. Plasmakoncentration bör mätas under samtidig behandling med aciklovir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av aciklovir på human kvinnlig fertilitet.

En studie på 20 manliga patienter med normalt spermieantal som fick aciklovir oralt i doser upp till 1 g per dag i upp till sex månader visade inte någon klinisk signifikant effekt på spermernas antal, motilitet eller morfologi (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Tillgängliga humana data om intravenös användning av aciklovir under graviditet är otillräckliga. Data om oral användning under ett stort antal graviditeter visar inga skadliga effekter av aciklovir på graviditet eller på hälsan hos foster/nyfött barn. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd men är sannolikt låg. Såvitt det är känt finns ingen risk vid kortvarig användning av aciklovir för svåra indikationer. Användning av aciklovir under graviditet ska bara övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än den eventuella risken för fostret.

Amning

Aciklovir utsöndras i begränsade mängder i bröstmjolk. Den maximala mängd spädbarnet kan få i sig

via bröstmjolk är bara en liten andel av den godkända dosen för spädbarn. Det finns således inget hinder att amma under kortvarig behandling. Vid långvarig användning bör amning avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aciclovir för infusion används i allmänhet till en patientpopulation som är inlagd på sjukhus och information om förmågan att framföra fordon och använda maskiner är vanligtvis inte relevant. Det har inte gjorts några studier för att undersöka effekten av aciklovir på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De frekvenskategorier som associeras med biverkningarna nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningar var lämpliga data för att uppskatta incidensen inte tillgängliga. Dessutom kan biverkningarnas incidens variera beroende på indikationen.

Följande konvention har använts för klassificering av biverkningar när det gäller frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga; minskningar av hematologiska index (anemi, trombocytopeni, leukopeni).

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: anafylaxi.

Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet:

Mycket sällsynta: huvudvärk, yrsel, agitation, förvirring, tremor, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, kramper, somnolens, encefalopati, koma.

Biverkningarna ovan är i allmänhet reversibla och rapporterades vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Blodkärl:

Vanliga: flebit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: dyspné.

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkningar.

Mycket sällsynta: diarré, buksmärtor.

Lever och gallvägar:

Vanliga: reversibla ökning av leverrelaterade enzymer.

Mycket sällsynta: reversibla ökning av bilirubin, gulsot, leverinflammation.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: klåda, urtikaria, hudutslag (inklusive fotosensitivitet).

Mycket sällsynta: angioödem.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: ökning av blodurea och kreatinin.

Snabba ökning av blodurea och kreatinin tros vara relaterade till de maximala plasmanivåerna och

patientens hydreringsstatus. För att undvika denna effekt ska läkemedlet inte ges som en intravenös bolusinjektion utan som långsam infusion under en timmes tid.

Mycket sällsynta: nedsatt njurfunktion, akut njursvikt och njursmäta.

Adekvat hydrering ska bibehållas. Nedsatt njurfunktion svarar vanligtvis snabbt på rehydrering av patienten och/eller dosminskning eller utsättning av läkemedlet. Progression till akut njursvikt kan dock uppkomma i undantagsfall.

Njursmäta kan vara associerad med njursvikt och kristalluri.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket sällsynta: trötthet, feber, lokala inflammationsreaktioner

Svåra lokala inflammatoriska reaktioner som ibland leder till nedbrytning av huden har uppkommit när aciklovir av misstag infunderats i extracellulära vävnader.

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 till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Patienterna ska övervakas noga för tecken på toxicitet. Hemodialys förbättrar signifikant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan således anses vara ett alternativ vid behandling av överdosering av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, nukleosider och nukleotider, exklusive omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05AB01.

Aciklovir är en syntetisk, acyklisk, purin nukleosidanalogue med hämmande aktivitet *in vitro* och *in vivo* mot humant herpesvirus, inklusive herpes simplex virus typ 1 och 2, varicella zoster-virus (VZV), Epstein Barr-virus (EBV) och cytomegalovirus (CMV) hos människa. I cellodlingar har aciklovir den största antivirala effekten mot HSV-1, följt (i fallande potensordning) av HSV-2, VZV, EBV och CMV.

Aciklovirs hämmande effekt på HSV-1, HSV-2, VZV och EBV är ytterst selektiv.

Enzymtymidinakinasen (TK) hos normala, oinfekterade celler använder inte aciklovir på ett effektivt sätt som substrat, varför toxiciteten mot däggdjursceller är låg. TK som kodats av HSV, VZV och

EBV omvandlar aciklovir till aciklovirmonofosfat, en nukleosidanalog som omvandlas vidare till difosfaten och slutligen till trifosfaten av cellenzymer. Aciklovirtrifosfat stör polymeras av virus-DNA och hämmar replikation av virus-DNA med efterföljande kedjeterminering efter dess inkorporation i virus-DNA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos vuxna var genomsnittlig maximal plasmakoncentration vid steady state ($C_{ss,max}$) efter en timmes infusion av 2,5 mg/kg, 5 mg/kg och 10 mg/kg 22,7 mikromolar (5,1 mikrogram/ml), 43,6 mikromolar (9,8 mikrogram/ml) respektive 92 mikromolar (20,7 mikrogram/ml). Motsvarande dalvärden ($C_{ss,min}$) 7 timmar senare var 2,2 mikromolar (0,5 mikrogram/ml), 3,1 mikromolar (0,7 mikrogram/ml) respektive 10,2 mikromolar (2,3 mikrogram/ml). Hos barn äldre än 1 år observerades liknande max- ($C_{ss,max}$) och dalvärden ($C_{ss,min}$) när en dos på 250 mg/m² ersattes med 5 mg/kg och en dos på 500 mg/m² ersattes med 10 mg/kg.

Hos nyfödda (0 till 3 månaders ålder) behandlade med doser på 10 mg/kg administrerat som infusion under en timme var 8:e timme var $C_{ss,max}$ 61,2 mikromolar (13,8 mikrogram/ml) och $C_{ss,min}$ 10,1 mikromolar (2,3 mikrogram/ml). En separat grupp av nyfödda behandlade med 15 mg/kg var 8:e timme visade ungefärliga dosproportionella öknings, med C_{max} 83,5 mikromolar (18,8 mikrogram/ml) och C_{min} 14,1 mikromolar (3,2 mikrogram/ml).

Den terminala plasmahalveringstiden hos dessa patienter var 3,8 timmar. Hos äldre avtar total clearance med stigande ålder och associeras med minskningar av kreatininclearance även om förändringen av de terminala plasmahalveringstiderna är liten.

Hos patienter med kronisk njursvikt var den genomsnittliga terminala halveringstiden 19,5 timmar. Den genomsnittliga halveringstiden för aciklovir under hemodialys var 5,7 timmar. Aciklovirnivåerna i plasma sjönk cirka 60 % under dialys.

I en klinisk studie där sjukligt obesa kvinnliga patienter (n=7) fick doser av intravenös aciklovir baserat på deras faktiska kroppsvikt, var plasmakoncentrationerna ungefär dubbelt så höga som hos normalviktiga patienter (n=5), överensstämmande med skillnaden i kroppsvikt mellan de två grupperna.

Distribution

Cerebrospinalvätskenivåerna är omkring 50 % av motsvarande plasmanivåer.

Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9 till 33 %) och läkemedelsinteraktioner omfattande bortträngning från bindningsställen förväntas inte.

Eliminering

Hos vuxna är den terminala plasmahalveringstiden efter administrering av aciklovir cirka 2,9 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras oförändrat via njurarna. Renal clearance av aciklovir är betydligt högre än kreatininclearance vilket tyder på att tubulär clearance, i tillägg till glomerulär filtration, bidrar till den renala elimineringen av läkemedlet. 9-karboximetoxi-metylguanin är den enda signifikanta metaboliten av aciklovir och står för 10 till 15 % av dosen som utsöndras i urinen.

När aciklovir ges en timme efter 1 g probenecid är den terminala halveringstiden och AUC förlängda med 18 respektive 40 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet:

Resultaten från ett stort antal mutagenicitetstester *in vitro* och *in vivo* indikerar att aciklovir sannolikt

inte medför en genetisk risk för människa.

Karcinogenicitet:

Aciklovir var inte karcinogent vid långtidsstudier av råttor och mus.

Teratogenicitet:

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

I ett icke-standardtest på råttor observerades fosterabnormaliteter, men endast efter så höga subkutana doser att maternal toxicitet uppkom. Den kliniska relevansen av dessa resultat är osäker.

Fertilitet:

Huvudsakligen reversibla effekter på spermatogenes i samband med omfattande toxicitet hos råttor och hundar har endast rapporterats vid aciklovirdoser som i hög grad överstiger dem som används terapeutiskt. Tvågenerationsstudier på möss visade ingen effekt av (oralt administrerat) aciklovir på fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats för 24 timmar vid rumstemperatur (20-25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar. När spädning utförs under validerade aseptiska förhållanden, skall produkten förvaras i högst 24 timmar i rumstemperatur, under 25 °C

Varning! Det finns skillnader i hållbarhet efter spädning för liknande godkända produkter..

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20 eller 50 ml injektionsflaskor av klart glas (med fyllnadsvolymer på 10, 20 respektive 40 ml), gummipropp och flip-off-försegling av aluminium.

Det tillhandahålls i förpackningsstorlekar med 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Endast för engångsbruk. Kassera all oanvänd lösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Fastställ lämpligt antal injektionsflaskor och lämplig styrka utifrån den beräknade dosen.

Administrering:

Den dos av aciklovir som krävs ska administreras som en långsam intravenös infusion under en timme. Aciclovir Accord kan administreras med en infusionspump med kontrollerad hastighet.

Alternativt kan Aciclovir Accord spädas ytterligare för att ge en aciklovirkoncentration som inte överstiger 5 mg/ml (0,5 % vikt/volym) för administrering som infusion.

Lägg till den volym som krävs av Aciclovir Accord till den valda infusionslösningen, enligt rekommendation nedan, och skaka ordentligt för att säkerställa adekvat blandning.

Till barn och nyfödda, för vilka volymen av infusionsvätska bör vara minimal, ska spädning ske baserat på 4 ml lösning (100 mg aciklovir) som blandas i 20 ml infusionsvätska.

Till vuxna bör infusionspåsar innehållande 100 ml infusionsvätska användas, även om detta ger en aciklovirkoncentration som är betydligt lägre än 0,5 % vikt/volym. En infusionspåse på 100 ml kan således användas för alla doser mellan 250 mg och 500 mg (10 och 20 ml lösning), men en andra påse måste användas för doser mellan 500 mg och 1 000 mg.

Vid spädning i enlighet med rekommenderade scheman är aciklovir kompatibelt med följande infusionsvätskor och stabilt upp till 24 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C):

Natriumklorid för intravenös infusion (0,45 % och 0,9 % 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)

Spädning av aciklovir enligt ovanstående schema ger en aciklovirkoncentration som inte överstiger 0,5 % vikt/volym.

Eftersom inga antimikrobiella konserveringsmedel är inkluderade måste spädning ske under helt aseptiska förhållanden, omedelbart före användning, och ej använd lösning måste kasseras.

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

Kompatibilitet har påvisats med sprutor av polypropen (PP), infusionsset av icke-polyvinylklorid (icke-PVC), infusionspåsar av icke-polyvinylklorid (icke-PVC).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36528

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.06.2020