

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 25 mg asikloviiria asikloviirinatriumina.

10 ml injektiopullo sisältää 250 mg asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

20 ml injektiopullo sisältää 500 mg asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

40 ml injektiopullo sisältää 1 g asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 26,7 mg natriumia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 53,4 mg natriumia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 106,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tarkoitettu:

Potilaat, joilla on normaali immuunivaste	Potilaat, joilla on heikentynyt immuunivaste
Vaikea genitaalisherpeksen primaari-infektio	<i>Herpes simplex</i> -infektio
Toistuva <i>Varicella zoster</i> -virusinfektio	<i>Varicella zoster</i> -viruksen aiheuttamat primaari- ja uusintainfektiot
	<i>Herpes simplex</i> -infektion ennaltaehkäisy
<i>Herpes simplex</i> -enkefaliitti	
Vastasyntyneiden tai korkeintaan 3 kuukauden ikäisten vauvojen <i>Herpes simplex</i> -infektio	

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Tarvittava Aciclovir Pfizer annos annetaan hitaana, tunnin kestävässä infuusiona laskimoon.

Hoitoaika on yleensä 5 vuorokautta, mutta sitä voidaan säätää potilaan kunnon ja hoitovasteen mukaan. Herpesenkefaliitin hoito kestää yleensä 10 vuorokautta. Neonataaliherpes-infektioita hoidetaan yleensä 14 vuorokautta, kun kyseessä on mukokutaaninen (iho-silmä-suu) infektio ja 21 vuorokautta, kun kyseessä on levinnyt tai keskushermoston sairaus.

Ennaltaehkäisevän Aciclovir Pfizer -hoidon pituus riippuu riskijakson pituudesta.

### Aikuiset potilaat:

*Herpes simplex* -potilaille (paitsi herpeskefaliitti) tai *Varicella zoster* -infektiopotilaille on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 5 mg potilaan painokiloa kohti 8 tunnin välein edellyttäen, että potilaan munuaistoiminta on normaali (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).

Immuunivajavaisille potilaille, joilla on *Varicella zoster* -infektio, tai potilaille, joilla on herpeskefaliitti, on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 10 mg potilaan painokiloa kohti 8 tunnin välein edellyttäen, että potilaan munuaistoiminta on normaali (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).

Jos ylipainoisille potilaille annetaan asikloviiria laskimoon todellisen kehon painon mukainen annos, lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Annoksen pienentämistä on siksi harkittava ylipainoisille potilaille, etenkin jos kyseessä on munuaisten vajaatoimintaa sairastava tai iäkäs potilas.

### Annostus vastasyntyneille, vauvoille ja lapsille:

3 kuukaudesta 12 vuoteen asti Aciclovir Pfizer -annos lasketaan lapsen kehon pinta-alan perusteella.

Yli 3 kk ikäisille vauvoille, joilla on *Herpes simplex* -infektio (paitsi herpeskefaliitti) tai *Varicella zoster* -infektiopotilaille on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 250 mg/m<sup>2</sup> (potilaan kehon pinta-alan neliometri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Yli 3 kk ikäisille immuunipuutteisille vauvoille ja lapsille, joilla on *Varicella zoster* tai vauvoille tai lapsille, joilla on herpeskefaliitti, on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 500 mg/m<sup>2</sup> (potilaan kehon pinta-alan neliometri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Aciclovir Pfizer -valmisteen annostus vastasyntyneille ja korkeintaan 3 kuukauden ikäisille vauvoille lasketaan lapsen painon perusteella.

Vastasyntyneille, joilla on tai epäillään olevan neonataaliherpesinfektio, Aciclovir Pfizer -valmistetta annetaan laskimoon 20 mg painokiloa kohti 8 tunnin välein. Hoitajakso on 21 vuorokautta levinneiden ja keskushermoston sairauksien yhteydessä ja 14 vuorokautta ihoon ja limakalvoille rajoittuvan sairauden hoidossa.

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, annokset on määriteltävä vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta).

### Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon ja annostusta on muutettava vastaavasti (ks. alla kohta Munuaisten vajaatoiminta). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

### Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa asikloviiria laskimoon potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta muutetaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti. Aikuisille ja nuorille kreatiniinipuhdistuman yksikkö on ml/min, vastasyntyneille ja alle 13-vuotiaille lapsille ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Annostusta suositellaan muutettavaksi seuraavasti:

Taulukko 1: Laskimonsisäisen asikloviirin annosmuutokset *Herpes simplex*-virusinfektioiden hoidossa aikuisille ja nuorille, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min	Suosittelun annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min	Suosittelun annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) annetaan 24 tunnin välein.
0 (anuria) – 10 ml/min	Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) suositeltu annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein.
Hemodialyysipotilaat	Hemodialyysipotilailla suositeltu annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein ja dialyysin jälkeen.

Taulukko 2: Laskimonsisäisen asikloviirin annosmuutokset *Herpes simplex*-virusinfektioiden hoidossa vastasyntyneille, pikkulapsille ja alle 13-vuotiaille lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suosittelun annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suosittelun annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) annetaan 24 tunnin välein.
0 (anuria) – 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) suositeltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein.
Hemodialyysipotilaat	Hemodialyysipotilailla suositeltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein ja dialyysin jälkeen.

#### Antotapa

Tarvittava Aciclovir Pfizer -annos on annettava hitaana, tunnin ajan kestäväenä laskimoinfuusiona. Asianmukainen nesteensaanti on varmistettava.

Aciclovir Pfizer -valmiste voidaan antaa infuusiopumpulla, jonka annostelunopeus on säädettävissä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttöön, valmistamiseen ja käsittelyyn.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Asikloviiriliuokset ovat emäksisiä (pH on noin 11). Valmistetta saa antaa vain laskimoinfuusiona. Muita antoreittejä ei saa käyttää.

Vältä valmisteen joutumista silmiin tai paljaalle iholle.

Vaikka asikloviirin liukoisuus veteen on yli 100 mg/ml, asikloviirikiteiden saostumista munuaistiehyisiin ja tästä johtuvia munuaistiehytvaurioita voi esiintyä, jos vapaan asikloviirin suurin liukoisuus (2,5 mg/ml vedessä 37 °C lämpötilassa) ylitetään. Asikloviiri-infuusio on annettava vähintään tunnin kestäväenä infuusiona, jotta vältetään munuaistiehyiden vahingoittuminen. Nopeaa tai bolusinjektiota tulee välttää. Asikloviiri-infuusioiden yhteydessä on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Koska asikloviirin pitoisuus virtsassa on suurimmillaan muutaman ensimmäisen tunnin ajan infuusion jälkeen, tulee riittävän tehokkaasta virtsan erityksestä huolehtia erityisesti tänä aikana. Muiden munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, olemassa oleva munuaissairaus ja dehydraatio lisäävät munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen riskiä asikloviiria käytettäessä.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa ja iäkkäille potilaille

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta. Tämän vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaa Aciclovir Pfizer -annosta on muutettava.

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten tälle potilasryhmälle annettavan annoksen muuttamista tulee harkita.

Neurologisten haittojen riski on suurentunut sekä iäkkäillä että munuaisten vajaatoimintapotilailla. Näitä potilaita on seurattava tarkoin neurologisten haittojen varalta. Ilmoitetuissa tapauksissa neurologiset haitat menivät yleensä ohi, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Vaikeasti immuunivajavaisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviirihoitot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Nämä kannat eivät välttämättä reagoi enää asikloviirihoidolle (ks. kohta 5.1).

Potilaiden, jotka saavat asikloviiria suurina suonensisäisinä annoksina (esim. herpeskefaliitin hoitoon), munuaisten toimintaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti etenkin, jos potilaat ovat kuivuneita tai heillä on munuaisten vajaatoimintaa.

Käyttökuntoon saatettu asikloviiriliuos on emäksinen (pH on noin 11), ja sitä ei saa annostella suun kautta.

#### Apuaineet

Joka 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 26,7 mg natriumia, joka vastaa 1,34 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Joka 20 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 53,4 mg natriumia, joka vastaa 2,67 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Joka 40 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 106,8 mg natriumia, joka vastaa 5,34 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Tämä lääkevalmiste voidaan valmistella edelleen antoa varten natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Asikloviiri eliminoituu ensisijaisesti muuttumattomana virtsaan aktiivisella erittymisellä munuaistiehyiden kautta. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tämän mekanismin kanssa, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC:tä tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta tai annoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos suonensisäistä 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 tulee tarkkailla huolellisesti, jos litiumia annetaan samanaikaisesti suuren laskimonsisäisen asikloviiriannoksen kanssa. Litiumin annosta voidaan joutua pienentämään.

Asikloviiriä ja teofylliiniä samanaikaisesti käytettäessä suositellaan teofylliinin pitoisuuden tarkkailua ja mahdollista teofylliiniannoksen alentamista. Tutkimus osoitti, että kun teofylliiniä annettiin 320 mg:n kerta-annos ennen asikloviirin annostusta ja sen kuudennella annoksella (asikloviirin annostus oli 800 mg viidesti vuorokaudessa kahden päivän ajan), teofylliinin AUC nousi 45 % (189,9:stä 274,9:ään mikrogrammaan per h/ml) ja kokonaispuhdistuma pieneni 30 %.

Varovaisuutta on noudatettava (mukaan lukien munuaisten toiminnan tarkkailu), jos laskimoon annetun Aciclovir Pfizer -valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat jollain muulla tavalla munuaisten fysiologiaan (esim. siklosporiini, takrolimuusi).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Raskaana olevista naisista on saatavilla kohtuullinen määrä tietoja (300-1000 raskautta, annostelu useimmiten suun kautta). Tiedot eivät viittaa epämuodostumiin tai sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeet eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Aciclovir Pfizer -valmisteen käyttöä voidaan harkita tarvittaessa raskauden aikana.

##### Imetys

Asikloviiri erittyy ihmisen rintamaitoon, joten varovaisuutta on tämän vuoksi noudatettava, jos asikloviiria annetaan imettävälle äidille. On epätodennäköistä, että asikloviirin terapeuttisilla annoksilla olisi vaikutuksia rintaruokittaviin vastasyntyneisiin/imeväisiin. Asikloviirin käyttöä voidaan harkita rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Miesten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia olennaisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Laskimoon annettavaa asikloviiria käytetään tavallisesti sairaalahoitossa olevilla potilailla, ja tämän vuoksi tietoja lääkkeen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole saatavilla. Tutkimuksia asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt yleisyydet haittatapahtumille ovat arvioita. Useimmista tapahtumista ei ollut saatavissa riittävästi tietoa esiintymistheyden arvioimiseksi. Lisäksi haittatapahtumien esiintyminen saattaa vaihdella käyttöaiheesta riippuen.

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

MedDRA elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos			veriarvojen aleneminen (anemia, trombositopenia, leukopenia)		neutropenia
Immuunijärjestelmä					anafylaksia
Psyykkiset haitat ja hermosto					päänsärky, heitehuimaus, agitaatio, sekavuus, vapina, haparointi, dysartria,

					aistiharhat, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma <sup>§</sup> , letargia, parestesiat ja ohimenevät psyykkiset vaikutukset
Verisuonisto		laskimotulehdus			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					hengenhadistus
Ruoansulatus-elimistö		pahoinvointi, oksentelu			ripuli, vatsakipu
Maksa ja sappi		ohimeneviä maksaentsyymi-arvojen nousuja			ohimeneviä bilirubiiniarvojen nousuja, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis		pruritus, urtikaria, ihottumia (myös valoyliherkkyys)			angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet		veren urea- ja kreatiniinitason nousu*			munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio <sup>+</sup> ja munuaiskipu <sup>§</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					väsytys, kuume, paikalliset tulehdusreaktiot <sup>¥</sup>

<sup>§</sup> Tapahtumat ovat yleensä ohimeneviä ja niitä on raportoitu yleensä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

\* Nopean veren urea- ja kreatiniinitason nousun uskotaan liittyvän korkeimpiin plasman asikloviiri-pitoisuuksiin ja potilaan nesteytystasoon. Tämän välttämiseksi, kun lääkettä annetaan laskimoon, sitä ei saa antaa bolusinjektiona vaan hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona.

+ Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaisten vajaatoiminta menee yleensä ohi nopeasti, kun potilas saadaan nesteytetyksi ja/tai lääkemannosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Joissain harvoissa tapauksissa tämä saattaa kuitenkin johtaa akuuttiin munuaisvaurioon.

<sup>§</sup> Munuaiskipu voi liittyä munuaisten vajaatoimintaan

<sup>¥</sup> Vakavia paikallisia tulehdusreaktioita, jotka joskus johtivat ihovaurioihin, on ilmennyt, kun suonensisäistä asikloviiriä on vahingossa infusoitu suonen ulkopuoliseen kudokseen. Suurilla annoksilla janoisuutta on raportoitu potilailla, joita on aiemmin hoidettu asikloviirilla.

Muita harvinaisempia hättävää vaikutuksia, joita on raportoitu Aciclovir Pfizer -valmistetta saaneilla potilailla, ovat:

Iho ja ihonalainen kudosis:  
diaforeesi, leukosytoklastinen vaskuliitti, erythema multiforme

Munuaiset ja virtsatiet:  
hematuria

Verisuonisto:  
hypotensio

Veri ja imukudos:

hemolyysi

Immuunipuutteisilla potilailla myös: tromboottinen trombositopeninen purppura / hemolyyttis-  
ureeminen oireyhtymä (joskus hengenvaarallinen).

Maksa ja sappi:

hyperbilirubinemia.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Asikloviirin suonensisäinen yliannostus on johtanut seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyypiarvojen nousuun ja edelleen munuaisvaurioon. Yliannostuksen yhteydessä on kuvattu neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatioita, levottomuutta, kouristuksia ja koomaa.

### Hoito

Potilaan riittävä nesteytys on erittäin tärkeää. Siten pienennetään kiteiden muodostumisriskiä virtsaan. Potilaita on seurattava tarkasti toksisuuteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, ja siten sitä voidaan käyttää yliannoksen hoitona.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AB01

Vaikutusmekanismi:

Asikloviiri on viruslääke, joka on erittäin aktiivinen *in vitro Herpes simplex* -viruksen (HSV) tyyppiä I1 ja I2 ja *Varicella zoster* -virusta vastaan. Nisäkässoluihin kohdistuva toksisuus isäntäsoluille on vähäistä.

Herpesviruksen infektoimien soluihin päästyään asikloviiri fosforyloituu aktiiviseksi yhdisteeksi asikloviirifosfaatiksi. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe riippuu HSV-koodatun tymidiinikinaasin läsnäolosta.

Asikloviirifosfaatti on herpeskelle ominaisen DNA-polymeraasin estäjä ja substraatti, mikä estää viruksen DNA-synteesin jatkumisen vaikuttamatta normaaleihin solun toimintoihin.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

## Eliminaatio

Asikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla noin 2,9 tuntia.

Suurin osa lääkeaineesta erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaispuhdistuma on merkittävästi suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että se erittyy sekä munuaistiehyiden että keräsuodatuksen kautta.

Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguaniini, jonka osuus virtsaan erittyvästä annoksesta on 10–15 %.

Kun asikloviiria annetaan tunnin kuluttua 1 gramman probenesidiannoksesta, puoliintumisaika pidentyy noin 18 %:lla ja AUC suurenee 40 %:lla.

## Imeytyminen

Aikuisilla suurimmat steady state -plasmakonsentraatiot ( $C_{max}^{ss}$ ) tunnin kestävän 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ja 10 mg/kg infuusion jälkeen olivat keskimäärin 22,7 mikromol (5,1 mikrog/ml), 43,6 mikromol (9,8 mikrog/ml) ja 92 mikromol (20,7 mikrog/ml). Vastaavat pienimmät pitoisuudet ( $C_{min}^{ss}$ ) olivat 7 tuntia myöhemmin 2,2 mikromol (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja 10,2 mikromol (2,3 mikrog/ml). Yli vuoden ikäisillä lapsilla havaittiin samankaltaiset pitoisuudet  $C_{max}^{ss}$  ja  $C_{min}^{ss}$ , kun annos 250 mg/m<sup>2</sup> korvattiin annoksella 5 mg/kg ja 500 mg/m<sup>2</sup> annoksella 10 mg/kg. Vastasyntyneillä (0–3 kk), joille annettiin annos 10 mg/kg tunnin kestävänä infuusiona joka 8. tunti,  $C_{max}^{ss}$  oli 61,2 mikromol (13,8 mikrog/ml) ja  $C_{min}^{ss}$  10,1 mikromol (2,3 mikrog/ml). Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviirihoitoa 15 mg/kg joka kahdeksas tunti, havaittiin  $C_{max}$ -arvon (83,5 mikromol, 18,8 mikrog/ml) ja  $C_{min}$ -arvon (14,1 mikromol, 3,2 mikrog/ml) kasvavan suunnilleen suhteessa annokseen.

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 on krooninen munuaisten vajaatoiminta, keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 19,5 tuntia. Asikloviirin puoliintumisaika hemodialyysissä oli keskimäärin 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuus putoaa dialyysin aikana noin 60 %.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa sairaanloisen lihaville naispotilaille (n=7) annettiin i.v.-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.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa systeemisesti annetulla asikloviirillä ei ollut alkiotoksista tai teratogeenistä vaikutusta kaneissa, rotissa tai hiirissä. Ei-standardoidussa rottakokeessa havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden tulosten kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.



## 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.

## Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla on todettu suurelta osin palautuvia yleistoksisuuteen liittyviä spermatogeneesiin kohdistuvia haittavaikutuksia vain terapeuttisia annoksia huomattavasti suurempia asikloviiriannoksia käytettäessä. Kahdella hiirisukupolvella tehdyissä tutkimuksissa oraalisesti annettulla asikloviirilla ei todettu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lopputuotteen valmistuksessa pH-säätöön käytetään natriumhydroksidia ja/tai suolahappoa.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Asikloviirinatriumin on raportoitu olevan yhteensopimaton sellaisten liuosten kanssa, jotka sisältävät amifostiinia, amsakriinia, atstreonaamia, diltiatseemihydrokloridia, dobutamiinihydrokloridia, dopamiinihydrokloridia, fludarabiinifosfaattia, foskarnettinatriumia, idarubisiinihydrokloridia, meropeneemia, morfiinisulfaattia, ondansetronihydrokloridia, petidiinihydrokloridia, piperasilliinatrium/tatsobaktaaminatriumia, sargramostimia tai vinorelbiinitartraattia.

Älä käytä laimentamiseen liuoksia, jotka sisältävät parabeenejä tai bentsyylialkoholia. Biologiset tai kolloidiset nesteet (esim. verituotteet, proteiinia sisältävät liuokset) ovat yhteensopimattomia asikloviirinatriumin kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Myyntipakkaus: 2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, on laimennetun valmisteen säilytys (aika ja lämpötila) käyttäjän vastuulla. Kun laimennus on tehty validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia huoneenlämmössä, alle 25 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaat, lasiset (tyyppi I) injektiopullot, joissa on butyylikumitulppa ja alumiinisinetti, jossa on muovinen "flip-off" -kansi.

Pakkaukset: 5 x 10 ml (250 mg), 5 x 20 ml (500 mg), 1 x 40 ml (1 g).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Aciclovir Pfizer -valmiste ei sisällä säilytysainetta. Tämän vuoksi laimennus on tehtävä juuri ennen käyttöä täysin aseptisissa olosuhteissa ja kaikki käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Lioksen säilyttämistä kylmässä ei suositella, koska se voi aiheuttaa lääkeaineen kiteytymistä.

Aikuisille suositellaan käytettäväksi infuusiopusseja, jotka sisältävät 100 ml infuusionestettä, vaikka asikloviirin pitoisuudeksi tulisikin näin huomattavasti alle 5 mg/ml. Yhtä 100 ml infuusiopussia voidaan siis käyttää mille tahansa 250–500 mg suuruiselle asikloviiriannokselle. Kahta pussia on käytettävä annoksen ollessa 500–1000 mg.

Valmiin asikloviiri-infuusioliuoksen pitoisuus ei saa olla yli 5 mg/ml (0,5 % w/v). Kun Aciclovir Pfizer -valmiste on lisätty infuusioliuokseen, laimennusseosta on ravisteltava, jotta liuos sekoittuu kunnolla.

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

Kun Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmiste laimennetaan suositusten mukaisesti, sen tiedetään olevan yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- Natriumkloridi 0,9 % w/v;
- Natriumkloridi (0,18 % w/v) ja glukoosi (4 % w/v);
- Natriumkloridi (0,9 % w/v) ja glukoosi (5 % w/v);
- Natriumkloridi (0,45 % w/v) ja glukoosi (2,5 % w/v);
- Yhdistetty natriumlaktaatti infuusioliuos (Hartmannin liuos).

Kun Aciclovir Pfizer -valmiste laimennetaan yllä olevien ohjeiden mukaisesti, asikloviiripitoisuus ei ylitä 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Aciclovir Pfizer -valmiste ei sisällä säilytysainetta.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

13779

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.6.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 25 mg aciklovir som aciklovirnatrium.

Varje injektionsflaska á 10 ml lösning innehåller 250 mg aciklovir (som natriumsalt *in situ*).

Varje injektionsflaska á 20 ml lösning innehåller 500 mg aciklovir (som natriumsalt *in situ*).

Varje injektionsflaska á 40 ml lösning innehåller 1 g aciklovir (som natriumsalt *in situ*).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska á 10 ml lösning innehåller 26,7 mg natrium.

Varje injektionsflaska á 20 ml lösning innehåller 53,4 mg natrium.

Varje injektionsflaska á 40 ml lösning innehåller 106,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös eller nästan färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är indicerat för:

<b>Patienter med normalt immunförsvar</b>	<b>Patienter med nedsatt immunförsvar</b>
Svår primär genital herpes	<i>Herpes simplex</i> -infektion
Återkommande <i>Varicella zoster</i> -infektion	Primär och återkommande <i>Varicella zoster</i> -infektion
	Profylax mot <i>Herpes simplex</i> -infektion
<i>Herpes simplex</i> -encefalit	
<i>Herpes simplex</i> hos nyfödda och spädbarn upp till 3 månaders ålder	

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Förskrivna doser av Aciclovir Pfizer ges genom långsam intravenös infusion under 1 timme.

Behandlingstiden med Aciclovir Pfizer varar vanligtvis i 5 dagar, men detta bör anpassas efter patientens tillstånd och terapiväret. Behandling av herpesencefalit-infektioner varar vanligtvis 10 dagar. Behandling av neonatal herpes varar vanligtvis i 14 dagar för mukokutana (hud-öga-mun) infektioner och 21 dagar för dissemination eller sjukdom i centrala nervsystemet.

Behandlingstiden med Aciclovir Pfizer vid profylax bestäms utifrån den tid som det föreligger risk för

infektion.

#### Dosering för vuxna:

Patienter med *Herpes simplex*-infektioner (med undantag för herpesencefalit) eller *Varicella zoster*-infektioner skall ges Aciclovir Pfizer i doser på 5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt (se Dosering vid nedsatt njurfunktion).

Hos patienter med nedsatt immunförsvar med *Varicella zoster*-infektioner, eller patienter med herpesencefalit, skall Aciclovir Pfizer ges i doser på 10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme, förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt (se Dosering vid nedsatt njurfunktion).

Hos överviktiga patienter behandlade med intravenöst aciklovir, baserat på deras faktiska kroppsvikt, kan högre plasmakoncentrationer uppnås (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Det bör därför övervägas att reducera dosen hos överviktiga patienter och speciellt hos dem med nedsatt njurfunktion eller hos äldre.

#### Dosering till nyfödda, spädbarn och barn:

Dosen Aciclovir Pfizer till spädbarn och barn mellan 3 månaders och 12 års ålder beräknas utifrån kroppsytan.

Spädbarn som är 3 månader och äldre och barn med *Herpes simplex* (med undantag för herpesencefalit) eller *Varicella zoster*-infektion skall ges Aciclovir Pfizer i doser på 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta var 8:e timme, förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Spädbarn med nedsatt immunförsvar som är 3 månader och äldre och barn med *Varicella zoster*-infektion, eller spädbarn och barn med herpesencefalit, skall ges Aciclovir Pfizer i doser på 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta var 8:e timme, förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Dosen Aciclovir Pfizer till nyfödda och spädbarn upp till 3 månaders ålder beräknas utifrån kroppsvikt.

Rekommenderad dos för behandling av känd eller förmodad neonatal herpes är Aciclovir Pfizer 20 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 8:e timme i 21 dagar för disseminerad och CNS-sjukdom, eller i 14 dagar för sjukdom som är begränsade till hud och slemhinnor.

Patienter med nedsatt njurfunktion kräver en lämpligt modifierad dos enligt graden av nedsättning (se Nedsatt njurfunktion).

#### Dosering till äldre:

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Adekvat hydrering ska upprätthållas.

#### Nedsatt njurfunktion:

Försiktighet tillråds när aciklovir ges via intravenös infusion till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion baseras på kreatininclearance, i enheter om ml/min för vuxna och ungdomar och i enheter om ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för nyfödda och barn yngre än 13 år.

Följande doseringsjusteringar föreslås:

Tabell 1: Dosjusteringar för intravenöst aciklovir till vuxna och ungdomar med nedsatt njurfunktion för behandling av *Herpes simplex*-infektion.

Kreatininclearance	Dosering
25 till 50 ml/min	Den rekommenderade dosen (5 eller 10 mg/kg kroppsvikt) ska ges var 12:e timme.
10 till 25 ml/min	Den rekommenderade dosen (5 eller 10 mg/kg kroppsvikt) ska ges var 24:e timme.
0 (anurisk) till 10 ml/min	För patienter som får kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) ska den rekommenderade dosen (5 eller 10 mg/kg kroppsvikt) halveras och ges var 24:e timme.
Patienter som får hemodialys	För patienter som får hemodialys ska den rekommenderade dosen (5 eller 10 mg/kg kroppsvikt) halveras och ges var 24:e timme samt efter dialys.

Tabell 2: Dosjusteringar för intravenöst aciklovir till nyfödda, spädbarn och barn under 13 års ålder med nedsatt njurfunktion för behandling av *Herpes simplex*-infektion.

Kreatininclearance	Dosering
25 till 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Den rekommenderade dosen (250 eller 500 mg/m <sup>2</sup> kroppsytarea eller 20 mg/kg kroppsvikt) ska ges var 12:e timme.
10 till 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Den rekommenderade dosen (250 eller 500 mg/m <sup>2</sup> kroppsytarea eller 20 mg/kg kroppsvikt) ska ges var 24:e timme.
0 (anurisk) till 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	För patienter som får kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) ska den rekommenderade dosen (250 eller 500 mg/m <sup>2</sup> kroppsytarea eller 20 mg/kg kroppsvikt) halveras och ges var 24:e timme.
Patienter som får hemodialys	För patienter som får hemodialys ska den rekommenderade dosen (250 eller 500 mg/m <sup>2</sup> kroppsytarea eller 20 mg/kg kroppsvikt) halveras och ges var 24:e timme och efter dialys.

#### Administreringssätt

Förskrivna doser av Aciclovir Pfizer ges genom långsam intravenös infusion under en entimmesperiod och adekvat hydrering skall säkerställas.

Aciclovir Pfizer kan tillföras med infusionspump med reglerbar hastighet.

Se avsnitt 6.6 för instruktioner angående användning, beredning och hantering.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet för aciklovir och valaciclovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Aciklovir-lösningar är alkaliska (pH ca 11) och endast avsedda för intravenös infusion och ska inte ges på något annat sätt.

Kontakt med ögon eller oskyddad hud ska undvikas.

Även om lösligheten i vatten överstiger 100 mg/ml, så kan utfällning av aciklovirkristaller ske i njurtubulus med njurtubulära skador som följd, om den högsta lösligheten för fritt aciklovir (2,5 mg/ml vid 37°C i vatten) överskrids. Aciklovirinfusioner måste ges över en tidsperiod på minst en timme för att undvika tubulära njurskador. Bolusinjektion eller snabb injektion ska undvikas. Adekvat hydrering av patienten bör upprätthållas. Då maximal urinkoncentration inträffar inom de första timmarna efter infusion, så ska särskild uppmärksamhet ägnas åt att säkerställa tillräckligt urinflöde under denna period. Samtidig användning av andra nefrotoxiska läkemedel, underliggande njursjukdomar och

dehydrering ökar risken för ytterligare njurfunktionsnedsättning.

#### Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter

Aciklovir elimineras via njurclearance, därför måste dosen anpassas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och därför måste behovet av dosjustering övervägas i denna patientgrupp.

Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad risk att utveckla neurologiska biverkningar och bör övervakas noga med avseende på tecken på dessa effekter. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid avbrytande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Förlängda eller upprepade kurer med aciklovir hos personer med allvarligt nedsatt immunförsvar kan resultera i selektion av virusstammar med reducerad känslighet, vilka kanske inte svarar på en fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

För patienter som får aciklovir via intravenös infusion i högre doser (t.ex. för herpesencefalit) skall särskild hänsyn tas till njurfunktionen, i synnerhet då patienten är uttorkad eller har någon grad av nedsatt njurfunktion.

Tillblandad Aciclovir Pfizer är alkalisk (pH cirka 11) och ska inte administreras peroralt.

#### Hjälpämnen:

Varje injektionsflaska á 10 ml lösning innehåller 26,7 mg natrium, motsvarande 1,34 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna).

Varje injektionsflaska á 20 ml lösning innehåller 53,4 mg natrium, motsvarande 2,67 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna).

Varje injektionsflaska á 40 ml lösning innehåller 106,8 mg natrium, motsvarande 5,34 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel kan spädas med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 6.6) och det ska tas i beaktande i förhållande till den totala natriummängden från alla källor som ges till patienten.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Aciklovir elimineras huvudsakligen i oförändrad form i urinen genom aktiv njurtubulär sekretion. Samtidigt administrerade läkemedel som konkurrerar om denna mekanism kan öka plasmakoncentrationerna av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och bromsar njurclearance av aciklovir. Dock krävs ingen dosjustering mot bakgrund av aciklovirs vida terapeutiska index.

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

Om litium administreras samtidigt som intravenöst aciklovir i hög dos, ska litiumserumkoncentrationerna noggrant följas på grund av risken för litiumtoxicitet och en minskning av litiumdosen kan krävas.

När aciklovir ges samtidigt som teofyllin, rekommenderas noggrann uppföljning av teofyllinkoncentrationerna och en minskning av teofyllindosen kan krävas. En studie har visat att AUC för teofyllin ökade med 45 % (från 189,9 till 274,9 mikrogram/h/ml) och att totalt kroppsclearance

minskade med 30 %, när teofyllin gavs som en engångsdos på 320 mg före och tillsammans med den sjätte dosen av aciklovir 800 mg fem gånger dagligen i två dagar.

Försiktighet krävs också (med monitorering för förändringar i njurfunktionen) om intravenös Aciclovir Pfizer ges samtidigt med läkemedel som påverkar njurarnas fysiologi (t.ex. ciklosporin, takrolimus).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 - 1 000 graviditeter, till största del via oral administrering) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Användning av Aciclovir Pfizer kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

##### Amning

Aciklovir utsöndras i bröstmjolk. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ska ges till en ammande kvinna. Det är osannolikt att terapeutiska doser av aciklovir påverkar det ammade barnet. Användning av aciklovir under amning kan övervägas.

##### Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av aciklovir på kvinnlig fertilitet hos människor. Inga effekter på manlig fertilitet uppvisades. Djurstudier visar inga effekter på fertiliteten vid relevanta doser (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Intravenös infusion av aciklovir används i allmänhet till ineliggande patienter på sjukhus och information om förmågan att framföra fordon och använda maskiner är inte tillgänglig. 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 nedanstående biverkningar är uppskattningar. För de flesta händelser var lämpliga data för beräkning av incidens inte tillgängliga. Incidens för en given biverkning kan dessutom variera beroende på indikation.

Följande indelning har används för klassificering av biverkningar avseende 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanlig	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet			minskning av hematologiska indicier (anemi, trombocytopeni, leukopeni)		neutropeni
Immunsystemet					anafylaxi
Psykiska störningar samt centrala och perifera					huvudvärk, yrsel, agitation, förvirring, tremor,



Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanlig	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
nervsystemet					ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, kramper, somnolens, encefalopati, koma <sup>§</sup> , letargi, parestesi och reversibla psykiatriska effekter
Blodkärl		flebit			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					dyspné
Magtarmkanalen		illamående, kräkningar			diarré, buksmärta
Lever och gallvägar		reversibla ökningar av leverrelaterade enzymer			reversibla ökningar av bilirubin, gulsot, hepatit
Hud och subkutan vävnad		klåda, urtikaria, utslag (inklusive ljuskänslighet)			angioödem
Njuror och urinvägar		stegring i blodurea och kreatinin*			nedsatt njurfunktion, akut njursvikt <sup>+</sup> och njursmärta <sup>§</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					trötthet, feber, lokala inflammatoriska reaktioner <sup>¥</sup>

<sup>§</sup> Händelserna är i allmänhet reversibla och rapporteras vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

\* Snabb stegring i blod- urea- och kreatinin-nivåer tros vara relaterade till maximala plasmanivåer och patientens hydreringsstatus. För att undvika denna effekt vid intravenös administrering ska läkemedlet inte ges som en intravenös bolusinjektion, utan som långsam infusion under en timmes tid.

+ Adekvat hydrering av patienten ska upprätthållas. Nedsatt njurfunktion förbättras vanligtvis snabbt av rehydrering och/eller dosreducering eller utsättande av läkemedlet. Utveckling till akut njursvikt kan emellertid förekomma i undantagsfall.

§ Njursmärta kan vara förknippad med njursvikt.

¥ Svåra lokala inflammatoriska reaktioner har ibland lett till hudskador när aciklovir för infusion av misstag infunderats i extracellulär vävnad. Törst har rapporterats vid höga doser hos patienter som tidigare behandlats med aciklovir.

Andra mindre frekventa biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlas med Aciclovir Pfizer innefattar:

Hud och subkutan vävnad:  
diafores, leukocytoklastisk vaskulit och erythema multiforme

Njurar och urinvägar:  
hematuri

Blodkärl:  
hypotension

Blodet och lymfsystemet:  
hemolys  
Hos immunkomprometterade patienter sågs också: trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk uremisk syndrom (ibland livsfarlig).

Lever och gallvägar:  
hyperbilirubinemi

#### 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](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom och tecken

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

### Behandling

Tillräcklig hydrering är av allra största vikt för att reducera risken för kristallbildning i urinen. Patienterna ska övervakas noga med avseende på toxicitetstecken. Hemodialys påskyndar avsevärt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett alternativ vid behandling av överdosering av detta läkemedel.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J05AB01

Verkningsmekanism:

Aciklovir är ett antiviralt medel som är mycket aktivt *in vitro* mot *Herpes simplex*-virus (HSV) typ 1 och 2 och *Varicella zoster*-virus. Toxiciteten mot däggdjursceller är låg.

Efter att aciklovir kommer in i herpesinfekterade celler fosforyleras det till den aktiva föreningen aciklovir-trifosfat. Det första steget i denna process är beroende av förekomst av HSV-kodat

tymidinkinas.

Aciklovir-trifosfat fungerar som en hämmare av och ett substrat för det herpespecificerade DNA-polymeraset, vilket förhindrar fortsatt virus-DNA-syntes utan att påverka normala cellprocesser.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Eliminering

Hos vuxna har den terminala plasmahalveringstiden uppmätts till omkring 2,9 timmar.

Merparten av läkemedlet utsöndras oförändrat i njurarna. Renalt clearance av aciklovir är betydligt större än kreatininclearance, vilket visar att den tubulära sekretionen, utöver den glomerulära filtreringen, bidrar till renal eliminering av läkemedlet.

9-karboxymetoxymetylguanin är den enda signifikanta metaboliten av aciklovir och svarar för 10-15 % av dosen som utsöndras via urinen.

När aciklovir ges en timme efter 1 gram probenecid utökas den terminala halveringstiden och arean under kurvan för plasmakoncentration-tid med 18 % respektive 40 %.

### Absorption

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid steady state ( $C_{\max}^{ss}$ ) hos vuxna var 22,7 mikromolar (5,1 mikrogram/ml) efter en timmes infusion med 2,5 mg/kg, 43,6 mikromolar (9,8 mikrogram/ml) efter en timmes infusion med 5 mg/kg, och 92 mikromolar (20,7 mikrogram/ml) efter en timmes infusion med 10 mg/kg. Motsvarande minimumkoncentrationer ( $C_{\min}^{ss}$ ) 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 över 1 år har liknande genomsnittsvärden för  $C_{\max}^{ss}$  och  $C_{\min}^{ss}$  noterats när en dos på 250 mg/m<sup>2</sup> ersatts med 5 mg/kg och en dos på 500 mg/m<sup>2</sup> ersatts med 10 mg/kg. Hos spädbarn (från 0 till 3 månaders ålder) som behandlades med doser på 10 mg/kg som infusion över en entimmesperiod var 8:e timme befanns  $C_{\max}^{ss}$  vara 61,2 mikromolar (13,8 mikrogram/ml) och  $C_{\min}^{ss}$  10,1 mikromolar (2,3 mikrogram/ml). En separat grupp av nyfödda, behandlade med 15 mg/kg var 8:e timme, visade ungefärliga dosproportionella ökning, med  $C_{\max}$  på 83,5 mikromolar (18,8 mikrogram/ml) och  $C_{\min}$  på 14,1 mikromolar (3,2 mikrogram/ml).

Den terminala plasmahalveringstiden för dessa patienter var 3,8 timmar. Hos äldre personer avtar totalt clearance med stigande ålder vilket sammanhänger med försämringen av kreatininclearance, men förändringarna av de terminala plasmahalveringstiderna är små.

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

I en klinisk studie där sjukligt obesa kvinnliga patienter (n = 7) fick doser av intravenös aciklovir utifrån faktisk kroppsvikt uppmättes plasmakoncentrationerna vara ungefär dubbelt så höga som hos normalviktiga patienter (n = 5), i enighet 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 beroende på kompetitiv bortträngning förväntas inte.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### 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 fosterabnormaliteter, men endast efter så höga subkutana doser att maternal toxicitet uppkom. Den kliniska relevansen av dessa resultat är troligtvis låg.

#### 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.

#### 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. Två-generationsundersökningar, med oralt tillfört aciklovir till möss, visade inte några effekter på fertiliteten.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

Vid tillverkning av den färdiga produkten används natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering.

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

Aciklovirnatrium rapporteras vara inkompatibelt med lösningar med amifostin, amsakrin, aztreonam, diltiazemhydroklorid, dobutaminhydroklorid, dopaminhydroklorid, fludarabinfosfat, foskarnetnatrium, idarubicinhydroklorid, meropenem, morfinsulfat, ondansetronhydroklorid, petidinhydroklorid, piperacillinnatrium-tazobactamnatrium, sargramostim eller vinorelbintartrat.

Lösningar, som innehåller parabener eller bensylalkohol, får inte användas till utspädning. Biologiska och kolloidala vätskor (exempelvis blodprodukter och lösningar innehållande protein) är inkompatibla med aciklovirnatrium.

### 6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 2 år.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 12 timmar vid förvaring i 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda produkten användas omedelbart.

Om den utspädda produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning samt förvaringstemperaturen före användning.

När spädning utförs under validerade aseptiska förhållanden, skall produkten förvaras i högst 12 timmar i rumstemperatur, under 25 °C.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klar, typ I glas injektionsflaska med butylgummiförlutning och aluminiumförsegling med snäpplock av plast.

Förpackningar: 5 x 10 ml (250 mg), 5 x 20 ml (500 mg), 1 x 40 ml (1 g).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Aciclovir Pfizer innehåller inte konserveringsmedel. Spädning skall därför ske aseptiskt omedelbart före användningstillfället och eventuell överbliven lösning kasseras.

Får ej förvaras i kylskåp eftersom utfällning kan ske.

Till vuxna rekommenderas användning av infusionspåsar med 100 ml infusionsvätska, även om detta ger en aciklovirkoncentration som ligger väsentligen under 5 mg/ml. En infusionspåse på 100 ml kan således användas för varje aciklovirdos mellan 250 mg och 500 mg, men för doser mellan 500 och 1000 mg måste 2 påsar användas.

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml skall aldrig spädas till koncentrationer över 5 mg/ml (0,5% w/v) vid administrering som infusion. Efter tillsats av Aciclovir Pfizer till en infusionslösning ska blandningen skakas om, för att säkerställa omsorgsfull blandning.

Till barn och spädbarn, där infusionsvätskevolymen bör hållas vid ett minimum, rekommenderas att spädningen sker genom att 4 ml lösning (100 mg aciklovir) blandas i 20 ml infusionsvätska.

Vid spädning enligt rekommendationerna är Aciclovir Pfizer 25 mg/ml kompatibelt med nedanstående infusionsvätskor:

- Natriumklorid för intravenös infusion 0,9 % w/v
- Natriumklorid (0,18 % w/v) och glukos (4 % w/v) för intravenös infusion
- Natriumklorid (0,9 % w/v) och glukos (5 % w/v) för intravenös infusion
- Natriumklorid (0,45 % w/v) och glukos (2,5 % w/v) för intravenös infusion

Natriumlaktat-blandning för intravenös infusion (Hartmanns lösning).

Efter spädning av Aciclovir Pfizer enligt ovan, kommer aciklovirkoncentrationen ej överstiga 5 mg/ml (0,5% w/v).

Aciclovir Pfizer innehåller inte konserveringsmedel.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13779

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.8.2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 24.6.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.11.2021