

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aciclovir Accord 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder aciklovirnatrium tilsvarende 25 mg aciklovir.

1 hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder aciklovirnatrium tilsvarende 250 mg aciklovir.

1 hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder aciklovirnatrium tilsvarende 500 mg aciklovir.

1 hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder aciklovirnatrium tilsvarende to 1 g aciklovir.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml oppløsning inneholder 2,67 mg natrium (ca. 0,116 mmol)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs eller nesten fargeløs oppløsning, fylt i et hetteglass. Når oppløsningen undersøkes i omgivelser med god sikt, skal den være så godt som fri for fremmedlegemer.

pH-verdien er mellom 10,7 og 11,7.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aciclovir Accord er indisert:

- behandling og profylakse ved herpes simplex-infeksjoner
 - hos pasienter som gjennomgår benmargstransplantasjon
 - under remisjon-induksjonsbehandling hos pasienter med akutt leukemi
- behandling av
 - primære og tilbakevendende varicella zoster-infeksjoner hos pasienter med svekket immunforsvar
 - alvorlig urticaria (tilbakevendende varicella zoster-infeksjoner hos pasienter med normal immunrespons
 - alvorlig primærinfeksjon med genital herpes
 - herpes simplex encefalitt
 - herpes neonatorum

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aciclovir Accord skal kun administreres via langsom intravenøs infusjon over 1 time. Aciclovir Accord skal aldri gis som en bolusinjeksjon (se også pkt. 6.6).

Varighet av behandlingen

Hos pasienter med herpes simplex encefalitt, er varigheten av behandling med Aciclovir Accord 10 dager. Hos pasienter med neonatal herpes er varigheten av behandling med Aciclovir Accord normalt 14–21 dager.

Hos pasienter med andre herpes simplex-infeksjoner og hos pasienter med herpes zoster, er varigheten av behandling med Aciclovir Accord normalt 5 dager. Varigheten av behandling hos disse pasientene avhenger av pasientens tilstand og responsen på behandlingen.

Varigheten av profylaktisk administrasjon med Aciclovir Accord bestemmes ut fra risikoperioden.

Dosering

Voksne og ungdom > 12 år

Hos voksne med herpes simplex-infeksjon (med normal eller nedsatt immunrespons) og hos pasienter med varicella zoster-infeksjon (med normal immunrespons), er dosen med Aciclovir Accord 5 mg/kg kroppsvekt hver 8. time hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt immunforsvar med varicella zoster-infeksjon og hos pasienter med herpes simplex encefalitt, er dosen med Aciclovir Accord 10 mg/kg kroppsvekt hver 8. time hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Nyfødte, spedbarn og barn ≤ 12 år

Dosen med Aciclovir Accord hos spedbarn og barn kan beregnes basert på kroppsoverflateareal.

Hos barn med herpes simplex-infeksjon (med normal eller nedsatt immunrespons) og hos barn med varicella zoster-infeksjon (med normal immunrespons), er dosen av Aciclovir Accord 10 mg/kg kroppsvekt hver 8. time hos barn med normal nyrefunksjon.

Hos barn med nedsatt immunforsvar med varicella zoster-infeksjon og hos barn med herpes simplex encefalitt, er dosen av Aciclovir Accord 20 mg/kg kroppsvekt hver 8. time hos barn med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør aciklovirdosen justeres i henhold til graden av nedsatt nyrefunksjon (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon").

Anbefalt doseringsregime for behandling av bekreftet eller mistenkt neonatal herpes er 20 mg/kg kroppsvekt Aciclovir Accord hver 8. time i 21 dager ved spredt sykdom og infeksjon i sentralnervesystemet, eller i 14 dager når sykdommen er begrenset til huden og slimhinnene. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal aciklovirdosen justeres i samsvar med hvor sterkt nedsatt nyrefunksjonen er (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon").

Eldre (over 65 år)

Det skal tas hensyn til muligheten for nedsatt nyrefunksjon hos eldre, og dosen må justeres tilsvarende (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon"). Tilstrekkelig hydrering skal opprettholdes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det skal utvises forsiktighet ved administrering av Aciclovir Accord til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tilstrekkelig hydrering skal opprettholdes.

Dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er basert på kreatininclearance, i enheter på ml/min for voksne og ungdom og i enheter på ml/min/1,73m² for spedbarn og barn under 13 år. Følgende dosejusteringer er foreslått:

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer hos voksne og ungdom over 12 år med nedsatt nyrefunksjon til behandling av herpes simplex- eller varicella zoster-virusinfeksjoner

Kreatininclearance	Dosering for herpes simplex-infeksjon eller varicella zoster	Dosering for herpes simplex encefalitt eller pasienter med nedsatt immunforsvar med varicella zoster
25–50 ml/min	5 mg/kg kroppsvekt hver 12. time	10 mg/kg kroppsvekt hver 12. time

10–25 ml/min	5 mg/kg kroppsvekt hver 24. time	10 mg/kg kroppsvekt hver 24. time
0–10 ml/min	2,5 mg/kg kroppsvekt hver 24. time	5 mg/kg kroppsvekt hver 24. time
Hemodialysepasienter	2,5 mg/kg kroppsvekt hver 24. time etter dialyse	5 mg/kg kroppsvekt hver 24. time etter dialyse

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance større enn 50 ml/min.

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer hos nyfødte, spedbarn og barn til og med 12 år med nedsatt nyrefunksjon for behandling av herpes simplex- eller varicella zoster-virusinfeksjoner

Kreatininclearance	Dosering for herpes simplex-infeksjon eller varicella zoster	Dosering for herpes simplex encefalitt eller pasienter med nedsatt immunforsvar med varicella zoster
25–50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig	20 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig
10–25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig	10 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig
0–10 ml/min/1,73 m ²	2,5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig	5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig
Hemodialysepasienter	2,5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig etter dialyse	5 mg/kg kroppsvekt, to ganger daglig etter dialyse

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance større enn 50 ml/min.

Hos overvektige pasienter som får aciklovir intravenøst basert på deres faktiske kroppsvekt, kan økte plasmakonsentrasjoner oppnås (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). En dosereduksjon bør derfor vurderes hos overvektige pasienter, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos eldre pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aciklovir eller valaciklovir, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den intravenøse dosen kan kun administreres via infusjon over en periode på én time for å forhindre utfelling av aciklovir i nyrene. Legemidlet skal ikke administreres som en rask- eller bolusinjeksjon.

Ettersom aciklovir elimineres via nyrene, bør dosen reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos eldre pasienter, som er mer utsatt for nedsatt nyrefunksjon, skal dosen alltid reduseres ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Disse pasientgruppene har høyere risiko for å utvikle nevrologiske bivirkninger og skal derfor overvåkes nøye for tegn på disse bivirkningene. I rapporterte tilfeller var disse bivirkningene normalt reversible og forsvant umiddelbart etter seponering av Aciclovir Accord (se pkt. 4.8).

God væskebalanse må ivaretas hos pasienter som behandles med Aciclovir Accord. Vær oppmerksom på pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med høye doser med Aciclovir Accord, f.eks. grunnet herpes encefalitt, spesielt hos pasienter som er dehydrert eller har nedsatt nyrefunksjon.

Risiko for nedsatt nyrefunksjon øker ved bruk i kombinasjon med andre nefrotoksiske legemidler. Forsiktighet tilrådes når intravenøs aciklovir administreres i kombinasjon med nefrotoksiske legemidler.

Langvarige eller gjentatte behandlinger med aciklovir hos pasienter med sterkt nedsatt immunforsvar kan resultere i seleksjon av virus med redusert følsomhet, som ikke lenger responderer på behandling med aciklovir (se pkt. 5.1).

Et hetteglass på 10 ml inneholder 26,7 mg natrium pr. hetteglass. Dette tilsvarer 1,41 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g for en voksen.

Et hetteglass på 20 ml inneholder 53,4 mg natrium pr. hetteglass. Dette tilsvarer 2,82 % av WHO's anbefalte maksimale daglige på 2 g natrium for en voksen,

Et hetteglass på 40 ml inneholder 106,8 mg natrium pr. hetteglass. Dette tilsvarer 5,65 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir elimineres primært uendret i urin via aktiv renal tubulær sekresjon. Samtidig administrering av legemidler som konkurrerer med denne mekanismen, kan øke plasmakonsentrasjonene av aciklovir. Probenecid og cimetidin øker AUC for aciklovir ved hjelp av denne mekanismen, og reduserer renal clearance av aciklovir. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig, på grunn av den brede terapeutiske indeksen til aciklovir.

Hos pasienter som får intravenøs aciklovir må forsiktighet utvises ved samtidig administrasjon med legemidler som konkurrerer med aciklovir vedrørende eliminasjon, på grunn av potensialet for økte plasmanivåer av ett eller begge legemidler eller deres metabolitter. Økninger i AUC-plasmaverdier for aciklovir og den inaktive metabolitten til mykofenolatmofetil, et immunsupprimerende legemiddel som brukes hos transplanterte pasienter, er påvist når legemidlene administreres samtidig.

Hvis **litium** administreres samtidig med høydosert aciklovir i.v., skal serumkonsentrasjonen av litium overvåkes nøye på grunn av risikoen for litiumtoksisitet.

Forsiktighet må også utvises (med overvåking for endringer i nyrefunksjon) ved administrering av aciklovir med legemidler som påvirker andre aspekter av nyrefysiologi (f.eks. ciklosporin, takrolimus).

En eksperimentell studie på fem mannlige forsøkspersoner indikerer at samtidig behandling med aciklovir øker AUC for totalt administrert **teofyllin** med ca. 50 %. Det er anbefalt å måle plasmakonsentrasjoner under samtidig behandling med aciklovir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon hos mennesker om intravenøs bruk av aciklovir under graviditet. Data fra en stor mengde graviditeter ved oral bruk viser ingen skadelige effekter av aciklovir på graviditet eller på fosterets/den nyfødtes helse. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent, men antageligvis lav. Så langt man vet, er ingen fare forbundet med kortvarig bruk av aciklovir ved alvorlige indikasjoner. Bruk av aciklovir under graviditet skal kun vurderes hvis den forventede fordelen for moren overgår den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Aciklovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i begrensede mengder. Den maksimale mengden spedbarnet kan få i seg via morsmelk, er kun en liten prosentandel av den tillatte dosen hos spedbarn. Det finnes derfor ingen innvendelser mot amming ved kortvarig behandling. Ved langvarig behandling er det anbefalt å avbryte ammingen.

Fertilitet

Det finnes ingen informasjon om effekten av aciklovir på kvinnelig fertilitet hos mennesker.

I en studie på 20 mannlige pasienter med normale spermietall, har oral aciklovir administrert ved doser på opptil 1 g pr. dag i opptil seks måneder ingen påvist klinisk signifikant effekt på spermietall, -motilitet eller -morfologi (se pkt. 5.2).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aciklovir i.v. til infusjon brukes som regel i en sykehuspopulasjon, og informasjon om evnen til å kjøre og bruke maskiner er som regel ikke relevant. Det er ikke utført studier på effekten av aciklovir når det gjelder evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvenskategoriene forbundet med bivirkningene nedenfor er beregninger. For de fleste bivirkninger var data for å beregne forekomst utilgjengelige. I tillegg kan forekomsten av bivirkninger variere avhengig av indikasjonen.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Mindre vanlige: reduksjoner i hematologiske indekser (anemi, trombocytopeni, leukopeni)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Svært sjeldne: anafylaksi

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer:

Svært sjeldne: hodepine, svimmelhet, agitasjon, forvirring, tremor, ataksi, dysartri, hallusinasjoner, psykotiske symptomer, kramper, somnolens, encefalopati, koma

Bivirkningene ovenfor er som regel reversible, og rapporteres som regel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller andre disponerende faktorer (se pkt. 4.4).

Karsykdommer:

Vanlige: flebitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Svært sjeldne: dyspné

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme, brekninger.

Svært sjeldne: diaré, abdominalsmerter

Sykdommer i lever og galleveier:

Vanlige: reversible økninger i leverrelaterte enzymer

Svært sjeldne: reversible økninger i bilirubin, gulsott, hepatitt

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: pruritus, urtikaria, utslett (inkludert fotosensitivitet)

Svært sjeldne: angioødem

Sykdommer i nyre og urinveier:

Vanlige: økninger i urea og kreatinin i blodet

Raske økninger i urea- og kreatininverdier i blodet antas å være assosiert med toppnivåene i plasma og pasientens hydreringsstatus. For å unngå denne effekten bør ikke legemidlet gis som en intravenøs bolusinjeksjon, men som en langsom infusjon over én time.

Svært sjeldne: nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt og nyresmerter

Tilstrekkelig hydrering skal opprettholdes. Nedsatt nyrefunksjon responderer som regel hurtig på rehydrering av pasienten og/eller dosereduksjon eller seponering av legemidlet. Progresjon til akutt nyresvikt kan imidlertid inntreffe i unntakstilfeller.

Nyresmerter kan være forbundet med nyresvikt og krystalluri.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært sjeldne: fatigue, feber, lokale betennelsesreaksjoner

Alvorlige lokale betennelsesreaksjoner som av og til resulterer i nedbrytning av huden, er observert ved utilsiktet infusjon av aciklovir i ekstracellulære vev.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av intravenøs aciklovir har resultert i forhøyet serumkreatinin, blodureanitrogen og etterfølgende nyresvikt. Nevrologiske effekter, inkludert forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, krampeanfall og koma er beskrevet i forbindelse med overdosering.

Pasienter skal observeres nøye for tegn på toksisitet. Hemodialyse øker fjerning av aciklovir fra blodet betydelig, og kan derfor anses som et alternativ for å håndtere overdosering av dette legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direktevirkende antivirale midler; nukleosider og nukleotider, ekskl. reverstranskriptase-hemmere, ATC-kode: J05AB01.

Virkningsmekanisme

Aciklovir er en syntetisk purinnukleosidanalogue med hemmende aktivitet *in vitro* og *in vivo* mot humant herpesvirus, inkludert herpes simplex-virus type 1 og 2 og varicella zoster-virus (VZV), Epstein Barr-virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV). I cellekultur har aciklovir høyest antiviral aktivitet mot HSV-1, etterfulgt (angitt med avtakende styrke) av HSV-2, VZV, EBV og CMV.

Den hemmende aktiviteten av aciklovir for HSV-1, HSV-2, VZV og EBV er svært selektiv. Ettersom enzymet tymidinkinase (TK) i normale, ikke-infiserte celler ikke bruker aciklovir effektivt som et substrat, er toksisitet overfor vertsceller i pattedyr lav, men TK kodet av HSV, VZV og EBV omdanner aciklovir til aciklovirmonofosfat, en nukleosidanalogue, som omdannes ytterligere til difosfat og til slutt til trifosfat av cellulære enzymer. Aciklovirtrifosfat påvirker viral DNA-polymerase og hemmer viral DNA-replikasjon, med resulterende kjedeterminering etter inkorporering i viralt DNA.

Resistensmekanisme

Resistens skyldes vanligvis en TK-manglende fenotype, men endringer i viral TK eller viral DNA-polymerase er også rapportert.

Følsomhet

Forlengede eller gjentatte kurer med aciklovir hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar kan føre til seleksjon av virus med redusert følsomhet som ikke lenger reagerer på behandling med aciklovir. *In vitro* eksponering av herpes simplex-virus for aciklovir kan også føre til fremveksten av mindre følsomme stammer. Forholdet mellom *in vitro*-følsomhet for HSV-isolater og klinisk respons på behandling med aciklovir er ikke klart.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos voksne var gjennomsnittlige steady state-toppkonsentrasjoner i plasma (C_{ssmax}) etter én times infusjon av 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg og 15 mg/kg henholdsvis 22,7 mikromolar (5,1 mikrog/ml), 43,6 mikromolar (9,8 mikrog/ml), 92 mikromolar (20,7 mikrog/ml) og 105 mikromolar (23,6 mikrog/ml). De tilsvarende bunnivåene (C_{ssmin}) 7 timer senere var henholdsvis 2,2 mikromolar (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromolar (0,7 mikrog/ml), 10,2 mikromolar (2,3 mikrog/ml) og 8,8 mikromolar (2,0 mikrog/ml). Hos barn over 1 år ble lignende gjennomsnittlige toppnivåer (C_{ssmax}) og bunnivåer (C_{ssmin}) observert når en dose på 250 mg/m² ble erstattet med 5 mg/kg og en dose på 500 mg/m² ble erstattet med 10 mg/kg. Hos nyfødte (0 til 3 måneder) behandlet med doser på 10 mg/kg administrert via infusjon over én time hver 8. time, ble C_{ssmax} påvist å være 61,2 mikromolar (13,8 mikrog/ml) og C_{ssmin} ble påvist å være 10,1 mikromolar (2,3 mikrog/ml). En separat gruppe nyfødte behandlet med 15 mg/kg hver 8. time viste omtrentlige doseproporsjonale økninger, med en C_{max} på 83,5 mikromolar (18,8 mikrog/ml) og C_{min} på 14,1 mikromolar (3,2 mikrog/ml).

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet på 26 liter indikerer at aciklovir distribueres i totalt kroppsvann. Målbare verdier etter oral administrering (V_d/F) varierte fra 2,3 til 17,8 l/kg. Ettersom plasmaproteinbindingen er relativt lav (9 til 33 %), forventes ingen legemiddelinteraksjoner som involverer forflytning av bindingsstedet. Konsentrasjonen av cerebrospinalvæske er ca. 50 % av tilsvarende plasmakonsentrasjon ved steady-state.

Metabolisme

Aciklovir utskilles for det meste uendret via nyrene. Den eneste kjente metabolitten i urin er 9-karboksymetoksy-metylguanin og utgjør 10 til 15 % av dosen som utskilles i urin.

Eliminasjon

Hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon er halveringstiden ca. 2,9 timer. Etter intravenøs administrasjon utskilles mesteparten av legemidlet uendret via nyrene. Renal clearance av aciklovir er betydelig høyere enn kreatininclearance, hvilket indikerer at tubulær sekresjon, i tillegg til glomerulær filtrasjon, bidrar til renal eliminasjon av legemidlet. 9-karboksymetoksy-metylguanin er den eneste signifikante metabolitten av aciklovir og utgjør 10 til 15 % av dosen som utskilles i urin.

Hos nyfødte (0–3 måneder) som ble behandlet med 10 mg/kg aciklovir, var halveringstiden i plasma 3,8 timer.

Spesielle pasientgrupper

Hos eldre faller total kroppsclearance med stigende alder og er forbundet med reduksjoner i kreatininclearance, men det er liten endring i terminal halveringstid i plasma.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt var gjennomsnittlig terminal halveringstid 19,5 timer. Gjennomsnittlig halveringstid for aciklovir under hemodialyse var 5,7 timer. Aciklovirnivåer i plasma falt omtrent 60 % under dialyse.

Overvektige pasienter som fikk intravenøse doser med aciklovir basert på total kroppsvekt, hadde høyere toppkonsentrasjoner enn pasienter med normal kroppsvekt som fikk en dose basert på total kroppsvekt. Hos sykelige overvektige pasienter (n=7) som fikk intravenøse doser med aciklovir basert på idealvekt fremfor total kroppsvekt, var imidlertid toppkonsentrasjonene 29,3 % lavere enn hos

pasienter med normal kroppsvekt som fikk en dose basert på total kroppsvekt. Konsekvensene av de lavere toppkonsentrasjonene med hensyn til effekt er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenisitet:

Resultatene fra et stort utvalg mutagenisitetstester *in vitro* og *in vivo* indikerer at aciklovir sannsynligvis ikke utgjør en genetisk risiko for mennesker.

Karsinogenitet:

Aciklovir ble ikke påvist å være karsinogent i langsiktige studier av rotte og mus.

Teratogenisitet:

Systemisk administrering av aciklovir i internasjonalt godkjente standardtester førte ikke til embryotoksiske eller teratogene effekter hos kanin, rotte eller mus.

Føtale abnomaliteter ble observert i en ikke-standard test hos rotter, men kun ved subkutane doser som var så høye at det medførte maternal toksisitet. Den kliniske relevansen av disse funnene er uvisst.

Fertilitet:

Primært reversible bivirkninger på spermatogenese forbundet med total toksisitet hos rotte og hund er kun rapportert med aciklovir ved betydelig høyere doser enn ved terapeutisk bruk. Studier på to generasjoner av mus viste ingen effekt av (oralt administrert) aciklovir på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved romtemperatur (20–25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for holdbarhet og forhold før bruk. Når fortynningen utføres under validerte aseptiske forhold, kan legemidlet oppbevares i høyst 24 timer ved romtemperatur, under 25 °C.

Advarsel: Holdbarhet i bruk etter fortynning kan variere for lignende autoriserte legemidler.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 20 eller 50 ml klare hetteglass (med fyllingsvolum på henholdsvis 10, 20 og 40 ml), gummipropp og aluminiumsforsegling.

Tilgjengelig i pakningsstørrelser på 1 hetteglass, 5 hetteglass eller 10 hetteglass.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fra den beregnede dosen fastslår du riktig antall og styrke for hetteglassene som skal brukes.

Administrasjon:

Den nødvendige dosen med aciklovir skal administreres via langsom intravenøs infusjon over én time. Aciclovir Accord kan administreres av en infusjonspumpe med kontrollert hastighet.

Alternativt kan Aciclovir Accord fortynnes ytterligere for å oppnå en aciklovirkonsentrasjon på høyst 5 mg/ml (0,5 % w/v) til administrasjon via infusjon.

Tilsett nødvendig volum av Aciclovir Accord i den valgte infusjonsoppløsningen, som anbefalt nedenfor, og rist godt slik at den blandes tilstrekkelig.

Hos barn og nyfødte, når det anbefales å holde volumet av infusjonsvæske til et minimum, anbefales det å basere fortynningen på 4 ml oppløsning (100 mg aciklovir) tilsatt i 20 ml infusjonsvæske.

Hos voksne anbefales det å bruke infusjonsposer som inneholder 100 ml infusjonsvæske, selv når dette gir en aciklovirkonsentrasjon betydelig under 0,5 % w/v. Én 100 ml infusjonspose kan derfor benyttes for enhver dose mellom 250 mg og 500 mg aciklovir (10 og 20 ml oppløsning), men en andre pose må benyttes for doser mellom 500 mg og 1000 mg.

Når aciklovir fortynnes i henhold til de anbefalingene, er det påvist å være kompatibelt med følgende infusjonsvæsker og stabilt i opptil 24 timer i romtemperatur (under 25 °C):

Natriumklorid intravenøs infusjon (0,45 % og 0,9 % w/v)
Natriumklorid (0,18 % w/v) og glukose (4 % w/v) intravenøs infusjon
Natriumklorid (0,45 % w/v) og glukose (2,5 % w/v) intravenøs infusjon
Sammensatt natriumlaktat til intravenøs infusjon (Hartmanns oppløsning)

Aciklovir fortynnet i henhold til planen ovenfor gir en aciklovirkonsentrasjon på høyst 0,5 % vekt/volum.

Siden ingen antimikrobielle konserveringsmidler er inkludert, må fortynning utføres under fullstendige aseptiske forhold, umiddelbart før bruk, og ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Dersom tydelig uklarhet eller krystallisering observeres før eller under infusjon, skal preparatet destrueres.

Kompatibilitet er påvist med sprøyter i polypropylen (PP), i.v.-administrasjonssett uten polyvinylklorid (PVC) og infusjonsposer uten polyvinylklorid (PVC).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12554

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. mai 2020

Dato for siste fornyelse: 19. mars 2025

10. OPPDATERINGSDATO

15.05.2025