

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 25 mg aciklovir som aciklovirnatrium.

Varje flaska á 10 ml lösning innehåller 250 mg aciklovir (som natriumsalt).

Varje flaska á 20 ml lösning innehåller 500 mg aciklovir (som natriumsalt).

Varje flaska á 40 ml lösning innehåller 1 g aciklovir (som natriumsalt).

Hjälpämnen: 1 ml lösning innehåller 2,67 mg natrium (cirka 0,116 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös eller nästan färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aciclovir Pfizer är indicerat för behandling av svår primär genital herpes hos patienter med normalt och nedsatt immunförsvar.

Aciclovir Pfizer är indicerat för profylax och behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Aciclovir Pfizer är indicerat för behandling av *Varicella zoster*-infektioner.

Aciclovir Pfizer är indicerat för behandling av herpesencefalit.

Aciclovir Pfizer är indicerat för behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos nyfödda och spädbarn upp till 3 månaders ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingstiden med Aciclovir Pfizer varar vanligtvis i 5 dagar, men durationen av behandlingen bör anpassas efter patientens tillstånd och terapivaret. Behandling av herpesencefalit-infektioner varar vanligtvis 10 dagar. Behandling av neonatala herpesinfektioner varar vanligtvis 14 dagar för mukokutana (hud-öga-mun) infektioner och 21 dagar för disseminerad 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 (med normalt immunförsvar) 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). Det bör därför övervägas att reducera dosen hos överviktiga patienter och speciellt hos dem med nedsatt njurfunktion eller hos äldre.

Dosering till barn:

Nyfödda och spädbarn upp till 3 månaders ålder:

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

Rekommenderad dos av Aciclovir Pfizer av kända eller förmodade neonatala herpesinfektioner är 20 mg/kg kroppsvikt 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.

Barn mellan 3 månader och 12 år:

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

Barn med *Herpes simplex*-infektioner (med undantag för herpesencefalit) eller *Varicella zoster*-infektioner (med normalt immunförsvar) skall ges Aciclovir Pfizer i doser på 250 mg/m² kroppsyta var 8:e timme, förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Barn med *Varicella zoster*-infektioner och nedsatt immunförsvar, eller barn med herpesencefalit, skall ges Aciclovir Pfizer i doser på 500 mg/m² kroppsyta var 8:e timme, förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion:

Spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion kräver en lämpligt modifierad dos enligt graden av nedsättning (se dosering vid nedsatt njurfunktion).

Dosering till äldre:

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

Dosering vid nedsatt njurfunktion:

Försiktighet tillråds när Aciclovir Pfizer ges till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom läkemedlet utsöndras via njurarna. 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 m² för nyfödda och barn yngre än 13 år. Följande doseringsjusteringar föreslås:

Dosjusteringar för vuxna och ungdomar:

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

Dosjusteringar för spädbarn och barn under 13 år:

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

Administreringsätt

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

Aciclovir Pfizer är kontraindicerad till patienter överkänsliga 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

timrnarna efter infusion, sÅ ska sÅrskild uppmÅrksamhet Ågnas Åt att sÅkerstÅlla tillrÅckligt urinflÅde under denna period. Samtidig anvÅndning av andra nefrotoxiska lÅkemedel, underliggande njursjukdomar och dehydrering Åkar risken fÅr ytterligare njurfunktionsnedsÅtning.

AnvÅndning hos patienter med nedsatt njurfunktion och Åldre patienter:

Aciklovir elimineras via njurclearance, dÅrfÅr mÅste dosen Aciclovir Pfizer anpassas fÅr patienter med nedsatt njurfunktion fÅr att undvika att aciklovir ackumuleras i kroppen (se avsnitt 4.2 Dosering vid nedsatt njurfunktion). Åldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och dÅrfÅr mÅste behovet av dosjustering ÅvervÅgas i denna patientgrupp. Njurfunktionen bÅr Ågnas sÅrskild uppmÅrksamhet nÅr det gÅller patienter som fÅr Aciclovir Pfizer i hÅgre doser (t.ex. fÅr herpesencefalit), i synnerhet om patienterna År dehydrerade eller har nedsatt njurfunktion.

Aciklovir ska anvÅndas med fÅrsiktighet hos patienter med underliggande neurologiska abnormiteter. BÅde Åldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har en Åkad risk att utveckla neurologiska biverkningar och bÅr Åvervakas noga med avseende pÅ tecken pÅ dessa effekter. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner i allmÅnhet reversibla vid avbrytande av behandlingen (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

FÅrlÅngda eller upprepade kurer med aciklovir hos personer med allvarligt nedsatt immunfÅrsvar kan resultera i selektion av virusstammar med reducerad kÅnslighet, vilka kanske inte svarar pÅ en fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

HjÅlpÅmnen i formuleringen

Detta lÅkemedel innehÅller 2,67 mg/ml (0,116 mmol/ml) natrium. Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Åndra varningar och fÅrsiktighetsÅtgÅrder:

MÅrkingen ska innehÅlla fÅljande upplysningar:

Endast fÅr intravenÅs infusion.

FÅrvaras utom syn- och rÅckhÅll fÅr barn

FÅrvaras vid hÅgst 25 °C

Bered omedelbart fÅre anvÅndning

Åverblivet innehÅll kasseras

4.5 Interaktioner med andra lÅkemedel och Åvriga interaktioner

Aciklovir utsÅndras huvudsakligen via njurarna i ofÅrÅndrad form genom aktiv tubulÅr sekretion. Samtidigt administrerade lÅkemedel, som ocksÅ elimineras via denna vÅg, kan Åka plasmakoncentrationen av aciklovir. Probenecid och cimetidin Åkar arean under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC) av aciklovir genom denna mekanism och reducerar dess njurclearance. I dessa fall anses dock en justering av aciklovidosen inte vara nÅdvÅndig mot bakgrund av aciklovirs vida terapeutiska intervall.

Hos patienter som fÅr intravenÅst aciklovir krÅvs fÅrsiktighet vid samtidig administrering av andra lÅkemedel som konkurrerar med aciklovir om samma elimineringsmekanism, pÅ grund av risken fÅr Åkade plasmanivÅer fÅr det ena eller bÅda lÅkemedlen eller deras metaboliter. Åkad plasma-AUC fÅr aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunhÅmmande lÅkemedel som anvÅnds till transplantationspatienter, har pÅvisats nÅr lÅkemedlen 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 (vid observerade förändringar i njurfunktionen) om Aciclovir Pfizer ges samtidigt med läkemedel som påverkar njurarnas fysiologi (t.ex. ciklosporin, takrolimus) eftersom de kan påverka den nefrotoxiska effekten av aciklovir.

4.6 Graviditet och amning

Fertilitet

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

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

Graviditet

Erfarenhet av behandling med aciklovir under graviditet är begränsad. I en registerstudie av gravida som gjordes efter marknadsgodkännandet av aciklovir ingick dokumenterade utfall av kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir under graviditet. Data från registerstudien visar inte på någon ökning av missbildningar hos de foster som exponerats för aciklovir under graviditeten jämfört med den allmänna populationen och eventuella missbildningar visade inga unika eller konsekventa mönster som tyder på en gemensam orsak. 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 osäker.

Försiktighet ska därför iakttas genom att väga de potentiella fördelarna med behandlingen mot eventuella risker. Resultaten från reproduktionstoxikologiska studier finns i avsnitt 5.3.

Amning

Efter perorala doser på 200 mg 5 gånger dagligen har koncentrationer av aciklovir i bröstmjolk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns riks för att det ammande spädbarnet kan komma att exponeras för aciklovirkoncentrationer upp till 0,3 mg/kg kroppsvikt/dygn. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ska administreras till en ammande kvinna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte gjorts några studier för att undersöka effekten av Aciclovir Pfizer på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vidare kan en skadlig effekt på sådana aktiviteter inte förutsägas från läkemedlets farmakologi.

Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Aciclovir Pfizer ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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 ($< 1/10\ 000$). Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem enligt MedDRA	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			minskning av hematologiska indicier (anemi, trombocytopeni, leukopeni)		neutropeni
Immunsystemet					anafylaxi
Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet					huvudvärk, yrsel, agitation, förvirring, tremor, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, kramper, somnolens, encefalopati, koma. Biverkningarna ovan är i allmänhet reversibla och rapporteras vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)
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

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000
Hud och subkutan vävnad		klåda, urtikaria, utslag (inklusive ljuskänslighet)			angioödem
Njurar och urinvägar		stegring i blodurea och kreatinin*			nedsatt njurfunktion, akut njursvikt ⁺ och njursmärta som kan förknippas med kristalluri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					trötthet, feber, lokala inflammatoriska reaktioner. Svåra lokala inflammatoriska reaktioner har ibland lett till hudnekroser när aciklovir av misstag infuserats i extracellulär vävnad.

*Snabb stegring i blod urea och kreatinin-nivåer tros vara relaterade till maximala plasmanivåer och patientens hydreringsstatus. För att undvika denna effekt 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.

Frekvensen är inte känd för följande biverkningar:

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Lokal nekros och inflammation har förekommit när Aciclovir Pfizer oavsiktligt infunderats extravaskulärt. Svåra lokala inflammatoriska reaktioner eller flebiter har förekommit vid injektionsstället vilket ibland lett till hudnekroser. Dessa lokala effekter förekommer oftare efter ovarsam infusion av aciklovir extravaskulärt.

Törst har rapporterats vid höga doser hos patienter som tidigare behandlats med aciklovir.

Psykiska störningar:

Letargi, parestesi och reversibla psykiatriska reaktioner.

Övrigt:

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 dödlig).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet och behandling vid överdosering

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. Tillräcklig hydrering är av allra största vikt för att reducera risken för kristallbildning i urinen. Patienterna ska övervakas noga med avseende på toxicitetstecken. Aciklovir kan avlägsnas ur cirkulationen genom hemodialys, vilket därför kan övervägas som ett alternativ vid behandling av överdosering av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direktverkande – nukleosider och nukleotider exklusive omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B01

Verkningsmekanism: Aciklovir är en syntetisk, acyklisk, purin nukleosidanalogue med hämmande aktivitet *in vitro*- och *in vivo* mot Herpesvirus inkluderande Herpes simplex-virus typ 1 och 2, Varicella zoster-virus (VZV), Epstein Barr-virus (EBV) och Cytomegalovirus (CMV) hos människa. I cellkulturer 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.

Enzymtymidinikinasen (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 aciklovir-monofosfat, en nukleosidanalogue som omvandlas vidare till

diofosfaten, och slutligen till trifosfaten, av cellenzymer. Aciklovir måste fosforyleras till den aktiva beståndsdelan aciklovir-trifosfat, för att bli aktivt mot viruset. Aciklovir-trifosfat fungerar som en hämmare av och ett substrat för det herpespecificerade DNA-polymeraset, vilket förhindrar fortsatt virus-DNA-syntes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos vuxna är den terminala plasmahalveringstiden för aciklovir, efter tillförelse av Aciclovir Pfizer, omkring 3 timmar. Aciklovir distribueras i stor utsträckning i vävnader. Omkring 75–80 % av läkemedlet utsöndras oförändrat via 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 viktigaste signifikanta metaboliten av aciklovir och svarar för 10 till 15 % av dosen som utsöndras via urinen.

Hos vuxna var genomsnittliga maximala plasmakoncentrationsvärden vid steady state (C_{\max}^{ss}) efter en timmes infusion, samt genomsnittliga dalvärden (C_{\min}^{ss}) 7 timmar senare:

Dos	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
C_{\max}^{ss} i $\mu\text{mol/l}$ ($\mu\text{g/ml}$)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)	105 (23,6)
C_{\min}^{ss} efter 7 timmar, i $\mu\text{mol/l}$ ($\mu\text{g/ml}$)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)	8,8 (2,0)

Hos barn över 1 år har liknande genomsnittsvärden för C_{\max}^{ss} och C_{\min}^{ss} vid steady state noterats när en dos på 250 mg/m² ersatts med 5 mg/kg och en dos på 500 mg/m² 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 åttonde timme befanns C_{\max}^{ss} vid steady state vara 61,2 mikromolar (13,8 mikrogram/ml) och C_{\min}^{ss} vid steady state 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 nyfödda var omkring 4 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 njursvikt i slutstadiet ökas plasmahalveringstiden och förlängs till en genomsnittlig slutlig halveringstid på omkring 20 timmar. Den genomsnittliga halveringstiden för aciklovir under hemodialys var 5,7 timmar. Plasmas 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.

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

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

Aciklovir var inte karcinogent vid långtidsstudier av råttor och mus.

Teratogenicitet

I internationellt accepterade standardtester medförde systemisk tillförelse av aciklovir inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss. Djurstudier indikerar att aciklovir i hög dos är cytotoxiskt.

I en 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 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.

Erfarenheter av effekt på fertiliteten hos människa saknas vid behandling med Aciclovir Pfizer. Aciklovirtabletter har inte någon fastställd effekt på spermernas antal, morfologi eller motilitet hos människa.

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 och vinorelbintartrat.

Sterilt vatten för injektion som innehåller parabener eller bensylalkohol får inte användas. 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 förvaringsförhållanden 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 glasflaska med butylgummiförslutning och aluminiumförsegling med snäpplock av plast. Förpackningar om 5 flaskor (250 mg/10 ml eller 500 mg/20 ml) per kartong och som enstaka flaska (1 g/40 ml) i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml 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 0,5% w/v. 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 25 mg/ml 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 aciclovir) 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 25 mg/ml enligt ovan, kommer aciklovirkoncentrationen ej överstiga 5 mg/ml (0,5% w/v).

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml innehåller inte konserveringsmedel.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14837

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-09-24/2007-06-24

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-01