PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Geavir pulver till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller aciklovirnatrium motsvarande 250 mg respektive 500 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt:
Geavir 250 mg pulver till infusionsvätska innehåller 25,5 mg natrium (1,11 mmol) per injektionsflaska.
Geavir 500 mg pulver till infusionsvätska innehåller 51 mg natrium (2,22 mmol) per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Herpesencefalit.
- Neonatal herpes simplex-infektion.
- Behandling och/eller profylax av herpes simplex-infektioner hos patienter med defekt cellulärt immunförsvar.
- Behandling av herpes zoster och varicella hos patienter med defekt cellulärt immunförsvar.
- Svåra fall av varicella zoster-infektion hos patienter med normalt immunförsvar, t ex zoster oftalmicus eller generaliserad zoster. Behandlingen bör då sättas in tidigt, inom 72 timmar från den första blåsans uppträdande.
- Profylax mot cytomegalovirusinfektion (CMV) hos benmärgstransplanterade (BMT) patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Varje dos av den utspädda stamlösning (5 mg/ml) bör administreras i form av långsam intravenös infusion under loppet av 1 timme. Administrering bör ske via separat kanyl. Alternativt kan den koncentrerade lösningen (stamlösningen) innehållande 25 mg/ml (se nedan) tillföras direkt intravenöst under loppet av 1 timme med hjälp av en hastighetskontrollerad infusionspump.
Lösningar av Geavir infusionssubstans är starkt alkaliska (pH 10-11) och skall därför endast ges intravenöst.

Dosering

Vid dosering per kilo kroppsvikt baserad på vuxendosering bör obesa patienter (BMI>30 kg/m²) doseras efter normalvikt (BMI 19-25 kg/m²) snarare än efter den verkliga kroppsvikten.

Herpesencefalit:
Vuxna ges 10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.
Barn 3 månader-12 år ges 500 mg/m^2 kroppsyta var 8:e timme, under förutsättning att njurfunktionen är normal. Behandlingstiden bör vara minst 10 dygn, men kan förlängas beroende på terapisvaret samt vid verifierad primärinfektion.

Neonatal herpes simplex-infektion:
10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme rekommenderas. Den optimala dosen är emellertid ej fastställd för patienter i denna åldersgrupp och högre doser har använts i klinisk praxis. Behandlingen bör vanligtvis fortgå under 10 dagar, men detta bör avvägas mot bakgrund av patientens tillstånd och terapisvar.

Behandling och/eller profylaktisk behandling av herpes simplex-infektion hos immundefekta patienter
Vuxna: 5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.
Barn 3 månader-12 år: 250 mg/m^2 kroppsyta var 8:e timme.
Behandlingen bör vanligtvis fortgå i 7 dagar, men durationen av behandlingen bör dock avvägas mot bakgrund av patientens tillstånd och terapisvaret.

Behandling av varicella zoster-infektioner hos immundefekta patienter
Vuxna: 10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.
Barn 3 månader-12 år: 500 mg/m^2 kroppsyta var 8.e timme.
Behandlingen bör vanligtvis fortgå i 7 dagar, men durationen av behandlingen bör dock avvägas mot bakgrund av patientens tillstånd och terapisvaret.

Behandling av svåra varicella zoster-infektioner hos immunkompetenta patienter
Vuxna: 5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.
Barn 3 månader-12 år: 250 mg/m^2 kroppsyta var 8:e timme.
Behandlingen bör sättas in inom 72 timmar från första blåsans uppträdande och vanligtvis fortgå i 7 dagar, men durationen av behandlingen bör dock avvägas mot bakgrund av patientens tillstånd och terapisvaret.

Äldre
Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se ”Tillpatienter med nedsatt njurfunktion” nedan).
Adekvat hydrering ska upprätthållas hos äldre patienter som tar aciklovir peroralt i höga doser.

Pediatrisk population
Till spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion måste dosen anpassas efter graden av nedsättning (se ”Till patienter med nedsatt njurfunktion”).

Nedsatt njurfunktion
Försiktighet rekommenderas vid dosering af aciclovir i.v. till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas dosering enligt nedanstående schema:

Dosjustering hos vuxna och ungdomar:

Kreatinin-clearance	Dosering
25-50 ml/min	Ovan rekommenderade dos (5 eller 10 mg/kg,) ges var 12:e tim
10-25 ml/min	Ovan rekommenderade dos (5 eller 10 mg/kg,) ges var 24:e tim
0 (anuric)-10 ml/min	Vid kontinuerlig ambulant *peritonealdialys* (CAPD) ges hälften av ovan rekommenderade dos (5 eller 10 mg/kg rekommenderade dos var 24:e tim och efter dialys, dvs en ny dos ges direkt efter dialys och ett nytt doseringsintervall om 24 timmar räknas därifrån oavsett om föregående intervall ev. blir kortare än ett dygn.

Dosjustering hos spädbarn och barn:

Kreatinin-clearance	Dosering
25-50 ml/min/1.73 m^2	Ovan rekommenderade dos (250 mg/m^2 eller 500 mg/m^2 eller 20 mg/kg) ges var 12:e tim
10-25 ml/min/1.73 m^2	Ovan rekommenderade dos (250 mg/m^2 eller 500 mg/m^2 eller20 mg/kg) ges var 24:e tim
0-10 ml/min/1.73 m^2	Vid kontinuerlig ambulant *peritonealdialys* (CAPD) ges hälften av ovan rekommenderade dos (250 mg/m^2 eller 500 mg/m^2) var 24:e tim. Vid *hemodialys* ges hälften av ovan rekommenderade dos var 24:e tim och efter dialys, dvs en ny dos ges direkt efter dialys och ett nytt doseringsintervall om 24 timmar räknas därifrån oavsett om föregående intervall ev. blir kortare än ett dygn.

Administreringssätt

För att undvika stegring av serumurea och serumkreatinin bör Geavir endast administreras som intravenös infusion under 1 timme och adekvat hydrering av patienten upprätthållas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos patienter som får aciklovir intravenöst eller i höga doser peroralt.

Intravenösa doser ska ges via infusion under en timme för att undvika utfällning av aciklovir i njurarna. Snabb injektion eller bolusinjektion ska undvikas.

Användning tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Allvarliga neurologiska och psykiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Nedsatt njurfunktion, dehydrering och samtidig behandling med psykoaktiva läkemedel kan vara risk faktorer för dessa reaktioner. Dosminskning eller utsättning av Geavir bör övervägas vid utveckling av en neurologisk eller psykisk reaktion under Geavirbehandling.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter:
Aciklovir elimineras genom renal clearance och därför måste dosen minskas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och därför ska dosreduktion övervägas för patienter i denna åldersgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har ökad risk för neurologiska biverkningar och bör uppföljas omsorgsfullt med tanke på tecken på sådana biverkningar. I de rapporterade fallen har reaktionerna i allmänhet varit reversibla då behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.8).

Utdragen eller upprepad behandling med aciklovir hos svårt immunförsvagade individer kan leda till selektion av mindre läkemedelskänsliga virusstammar, vilka kanske inte svarar på fortsatt behandling med aciklovir.

För patienter som får i.v. aciklovirinfusionsvätska i höga doser (t.ex. för behandling av herpesencefalit) måste särskild uppmärksamhet fästas vid njurfunktionen, särskilt om patienten är dehydrerade eller har njursvikt. Rekonstituerad i.v. aciklovirinfusionsvätska har ett pH-värde på ca 11,0 och lösningen får inte ges oralt.

Geavir 250 mg innehåller 25,5 mg (1,11 mmol) natrium och Geavir 500 mg innehåller 51 mg (2,22 mmol) natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar för Geavir 250 mg 1,28% och för Geavir 500 mg 2,55% av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras främst oförändrat i urinen via active tubulär sekretion. Om aciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som också elimineras denna väg, kan plasmakoncentrationerna av aciklovir, det andra läkemedlet och/eller bådas metaboliter öka.

Följande kombinationer med Geavir kan kräva dosanpassning:

Litium
En fallrapport hävdar att aciklovir givet intravenöst i hög dos (10 mg/kg 3 gånger dagligen) kan öka litiumkoncentrationen i serum fyrfaldigt. Detta skulle i så fall vara en mycket allvarlig interaktion. Litiumserumkoncentrationen bör övervakas noggrant på grund av risken för litiumtoxicitet

Teofyllin
Experimentella studier på fem manliga försökspersoner visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin givet oralt med ca 50%. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma.

Cimetidin
Cimetidin minskar renalt clearance av aciklovir varigenom dess AUC öker med ca 20%. Ingen dosjustering är dock nödvändig på grund av aciklorvirs vida terapeutiska fönster.

Mykofenolatmofetil
Vid samtidig behandling med aciklorvir och mykofenolatmofetil, ett immunosuppresivt läkemedel som används vid transplantationer, ses något högre halter av såväl aciklovir som den glukuroniderade (icke aktiva) metaloliten av mykofenolatmofetil.

Probenecid
Probenecid minskar renalt clearance av aciklovir varigenom dess AUC ökar med ca 40%. Ingen dosjustering är dock nödvändig på grund av aciklorvirs vida terapeutiska fönster.

Vid samtidig behandling med Geavir givet intravenöst och läkemedel som påverkar njurfunktionen (t ex ciklosporin och takromilus), bör njurfunktionen kontrolleras

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Användningen av aciklovir bör övervägas endast då de tänkbara fördelarna är större än sannolikheten för okända risker.
I ett register över graviditeter efter att aciklovir har kommit ut på marknaden ingår dokumentation av graviditeter hos kvinnor som exponerats för någon aciklovirberedning. Registret visar ingen ökning av förekomsten av medfödda missbildningar hos personer som exponerats för aciklovir i jämförelse med befolkningen i allmänhet och eventuella missbildningar var inte unika och visade inget mönster som skulle ha antytt en gemensam orsak. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt erkända standardtester framkallade inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kanin, råtta eller mus. I ett icke-standardtest på råtta sågs fostermissbildningar, dock först efter så höga subkutana doser att toxiska reaktioner framkallades hos moderdjuret. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Amning
Aciklovir passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.
Efter oralt givna doser om 200 mg 5 gånger dagligen kan barnet komma att exponeras för aciklovirkoncentrationer på 0,3 mg/kg/dygn. Försiktighet rekommenderas därför när aciklovir används till ammande kvinnor.

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I.v. aciklovirinfusionsvätska används i allmänhet för behandling av patienter på sjukhusavdelningar och därför är information gällande körförmågan och förmågan att

använda maskiner i allmänhet inte relevant. Inga studier har utförts för att utreda effekten av aciklovir på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Dock skall hänsyn tas till eventuella biverkningar som sömnighet och milda neurologiska reaktioner.

4.8 Biverkningar

Stegring av serumurea och serumkreatinin kan inträffa hos upp till 9% av patienterna. Detta anses ha samband med patientens hydreringsstatus och höga serumkoncentrationer av aciklovir (se avsnitt 4.2).

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningarna finns inga lämpliga data för bedömning av förekomst. Dessutom kan förekomsten av biverkningar variera beroende på indikationen.

Blodkärl
Vanliga (≥1/100, <1/10): Flebit

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Mycket sällsynta (<1/10 000): Dyspné

Magtarmkanalen
Vanliga (≥1/100, <1/10): Illamående, kräkningar
Mycket sällsynta (<1/10 000): Diarré, magsmärta

Lever och gallvägar
Vanliga (≥1/100, <1/10): Reversibla ökning av leverrelaterade enzymer
Mycket sällsynta (<1/10 000): Reversibla ökningar i serumbilirubin, gulsot, leverinflammation (hepatit)

Hud och subkutan vävnad
Vanliga (≥1/100, <1/10): Pruritus, urtikaria och hudutslag (inklusive fotosensibilitet)
Mycket sällsynta (<1/10 000): Angioödem

Njurar och urinvägar
Vanliga (≥1/100, <1/10): Ökning av urea- och kreatininhalten i blodet

Snabba ökningar i halten av urea och kreatinin i blodet anses stå i samband med topp-koncentrationerna av läkemedlet i blodet och med patientens vätskebalans. För att undvika detta får läkemedlet inte administreras som intravenös bolusinjektion utan det ska ges som långsam intravenös infusion under 1 timme.

Mycket sällsynta (<1/10 000): Njursvikt, akut njursvikt, njursmärta

Tillräckligt vätskeintag bör garanteras. Njursvikt svarar i allmänhet snabbt på rehydrering av patienten och/eller på dosminskning eller avslutande av läkemedlet.
I undantagsfall kan dock progression till akut njursvikt ske.

Njurvärken kan associeras med njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta (<1/10 000):	Trötthet, feber, lokala inflammationsreaktioner som kan leda til nekros vid ekstravasal injektion.

Svåra lokala inflammationsreaktioner som ibland kan leda till skada på huden har förekommit då i.v. aciklovirinfusionsvätska oavsiktligt har administrerats i extracellulära vävnader.

Följande biverkningar är i allmänhet reversibla och förekommer oftast hos patienter med njursvikt eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100):	Sänkningar i hematologiska index (anemi, trombocytopeni, leukopeni)

Immunsystemet

Mycket sällsynta (<1/10 000):	Anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta (<1/10 000):	Konfusion, hallucinationer, psykotiska symtom

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta (<1/10 000):	Agitation, huvudvärk, yrsel, tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma

Illamående och kräkningar ses framför allt vid högre doser. CNS-reaktioner ses framför allt vid högre doser och hos medicinskt komplicerade fall.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. 2-2,4 g till 3½-åring samt 20 g till 15-åring gav efter ventrikeltömning ej några symtom, medan 20 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom: Illamående, kräkningar. Njurpåverkan, ev leverpåverkan. Tremor, letargi, agitation. Yrsel, desorientering, hallucinationer, somnolens, kramper och koma främst vid höga i.v. doser.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Symtomatisk terapi. Substansen dialyserbar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk
ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en acyklisk nukleosid med låg vattenlöslighet. Natriumsaltet av aciklovir har dock bättre löslighet.
In vitro har substansen efter bioaktivering en specifik antiviral effekt mot herpes simplex I och II samt varicella zoster-virus. Toxiciteten gentemot icke herpesinfekterade däggdjursceller är låg.
Aciklovir aktiveras enzymatiskt inne i virusinfekterade celler av herpesspecifikt tymidinkinas. Detta virusenzym omvandlar initialt aciklovir till aciklovirmonofosfat, varefter cellens egna enzymer medierar ytterligare fosforylering, via difosfatet, till aciklovirtrifosfat. Det sistnämnda tävlar med deoxyguanosintrifosfat som substrat för viralt DNA-polymeras och resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan. Därmed upphör virusreplikationen. Genom denna process anrikas aciklovir och dess fosfater i virusinfekterade celler. Normala cellulära processer i icke infekterade celler påverkas endast i obetydlig utsträckning. Genom att avbryta virusreplikationen kuperar aciklovir akuta herpesvirus-infektioner. Etablerad latens i ganglier elimineras inte, vilket innebär att aciklovir ej föhindrar eventuella framtida recidiv.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumkoncentrationer efter infusion (infusionstid 1 timme) av doser om 2,5; 5; 10 respektive 15 mg/kg kroppsvikt var 8.e timme:

Dos	Steady state (max) μmol/l	Steady state (min) μmol/l
2,5 mg/kg x 3	23	2
5 mg/kg x 3	44	3
10 mg/kg x 3	92	10
15 mg/kg x 3	105	9
10 mg/kg x 3 neonataler (0-3 mån)	60	10

Maximal plasmakoncentration föreligger vid infusionstidens slut. Proteinbindningsgraden i plasma är 9-33%. Halten av aciklovir i cerebrospinalvätskan uppgår till ca 50% av plasmakoncentrationen. Den biologiska halveringstiden i plasma uppgår till ca 3 timmar, men individuella variationer förekommer. Den biologiska halveringstiden i plasma hos neonataler var ca 4 timmar. Hos anuriska patienter är halveringstiden förlängd till ca 20 timmar.
Hos patienter med normal njurfunktion kan totalt ca 85% av given dos återfinnas i urinen inom 48 timmar, varav 9-14% utgöres av den terapeutiskt inaktiva metaboliten 9-karboximetoxi-metylguanin. Eftersom den renala utsöndringen av aciklovir överstiger kreatinin-clearance sker sannolikt eliminationen båda via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Aciklovir synes i viss utsträckning vara dialyserbart (hemodialys), men detta har endast studerats vid låga plasmakoncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år
Beredd infusionslösning skall användas inom 48 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Beredda lösningar: Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas med gummipropp av klorbutyl och aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlekar:
5 x 250 mg
5 x 500 mg

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionslösning:
Beredning av infusionslösning sker i två steg, upplösning och spädning.
Innehållet i en flaska infusionssubstans 250 mg eller 500 mg upplöses med 5 ml, 10 ml respektive 20 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml för beredning av injektionsvätska. Lösningsmedlet skall ha rumstemperatur (18-25°C). Detta ger en stamlösning innehållande 25 mg aciklovir per milliliter.
För beredning av infusionslösning utspädes stamlösningen (25 mg/ml) med isoton natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för infusion. Stamlösningen från en flaska, eller den del därav som behövs för korrekt dosering, blandas med rumstempererad infusionsvätska så att koncentrationen av aciklovir i infusionslösningen blir högst
5 mg/ml (0,5%). Efter utspädningen skall lösningen skakas för att säkerställa homogeniteten.
Upplösning och spädning enligt följande tabell:

Infusionssubstans	*Upplösning till 25 mg/ml* Tillsats vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml för inj.	*Spädning* Minsta tillsats infusionsvätska
1 x 250 mg	10 ml	50 ml
1 x 500 mg	20 ml	100 ml

Om behov föreligger att dela upp mängden stamlösning i en flaska i flera doser, bör all stamlösning spädas samtidigt med infusionsvätska för att minska utfällningsrisken. Endast färdigberedd infusionslösning kan sparas till nästa administreringstillfälle.
Sådan infusionslösning är kemiskt stabil upp till 48 timmar i rumstemperatur (18-25°C) under förutsättning av att koncentrationen aciklovir är högst 5 mg/ml (0,5%). Infusionslösning beredd enligt ovanstående anvisningar har en koncentration ej överstigande 5 mg aciklovir per ml och har pH 10-11.
Lösningar av Geavir infusionssubstans är starkt alkaliska och får endast ges intravenöst. Venpunktionen måste utföras mycket omsorgsfullt för att undvika extravasal administrering.
Säkerhetsåtgärder: Vid beredning och hantering av preparatet bör åtgärder vidtagas för att förhindra att stamlösning eller beredd infusionslösning kommer i kontakt med ögon eller oskyddad hud.

Överbliven stamlösning får ej sparas utan skall kasseras.

Då Geavir infusionssubstans ej innehåller konserveringsmedel, bör beredd infusion administreras snarast efter upplösning och utspädning. Skulle grumlighet eller kristallisation iakttagas i lösningen före eller under infusion, måste beredningen kasseras.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11933

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-10-22 / 2009-10-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-12-07