

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder aciklovirnatrium tilsvarende aciklovir 25 mg.

Hetteglass á 10 ml oppløsning inneholder 250 mg aciklovir (som natriumsalt)

Hetteglass á 20 ml oppløsning inneholder 500 mg aciklovir (som natriumsalt)

Hetteglass á 40 ml oppløsning inneholder 1 g aciklovir (som natriumsalt)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 26,7 mg natrium per 10 ml hetteglass

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 53,4 mg natrium per 20 ml hetteglass

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 106,8 mg natrium per 40 ml hetteglass

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av herpes simplex-virus hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Profylakse mot herpes simplex-infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter i utsatte perioder. HSV-encefalitt. Neonatal herpes simplex og spedbarn opp til 3 måneders alder. Alvorlig genital herpes. Profylakse mot CMV-infeksjoner i forbindelse med beinmargstransplantasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Den tilmålte dosen gis som langsom intravenøs (i.v.) infusjon (1 time). Vanlig behandlingstid er 5 dager, men kan individualiseres.

Barn (3 måneder-12 år): 250 mg/m² kroppsoverflate hver 8. time ved normal nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon må dosen reduseres i samsvar med funksjonen.

Voksne: 5 mg/kg hver 8. time ved normal nyrefunksjon. Alternativt til langsom i.v. infusjon kan den konsentrerte oppløsningen på 25 mg/ml tilføres direkte intravenøst med en infusjonspumpe i løpet av 1 time. Ved nedsatt nyrefunksjon benyttes følgende dosering:

Kreatininclearance (ml/minutt)

25-50

10-25

0 (anurisk)-10

Dosering

5 mg/kg hver 12. time

5 mg/kg hver 24. time

2,5 mg/kg hver 24. time og etter dialyse

Eldre: Hos eldre synker aciklovirclearance parallelt med kreatininclearance, og hos disse kan lengre doseringsintervall være nødvendig når høye doser gis. Det er viktig å holde eldre pasienter godt hydrert.

Herpesencefalitt:

Barn (3 måneder-12 år): 500 mg/m² kroppsoverflate hver 8. time i inntil 10 dager.

Voksne: 10 mg/kg hver 8. time i inntil 10 dager. Ved samtidig nedsatt nyrefunksjon må doseringsintervallet forlenges i henhold til kreatininclearance jfr. tabellen ovenfor.

Neonatal herpes simplex og spedbarn opp til 3 måneders alder: 10 mg/kg hver 8. time. Behandlingen varer vanligvis i 10 dager.

Profylakse mot CMV-infeksjoner hos beinmargstransplanterte:

Barn over 2 år: Begrensede data tyder på at voksen dose kan bli gitt.

Voksne: 500 mg/m² bør gis intravenøst 3 ganger daglig (hver 8. time). Lengden på anbefalt behandling hos beinmargstransplanterte er fra 5 dager før transplantasjonen til 30 dager etter.

Ved suppresserende behandling av genital herpes simplex: Behandlingen bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av genital herpes simplex.

Nyrefunksjonen bør overvåkes hos pasienter som behandles med høye doser aciklovir intravenøst, særlig dehydrerte pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Høyere plasmakonsentrasjoner kan forekomme ved intravenøs administrering av aciklovir til overvektige når dose er basert på faktisk kroppsvekt. Det bør derfor vurderes å redusere dosen hos overvektige pasienter, spesielt hos eldre eller ved nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aciklovir og valaciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til intravenøs infusjon.

Nedsatt nyrefunksjon og bruk hos eldre pasienter:

Aciklovir elimineres via nyrene. Nedsatt nyrefunksjon medfører risiko for akkumulering og kan føre til reversible nevrologiske bivirkninger (se pkt. 4.8). Eldre pasienter og andre pasientgrupper med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye med hensyn til slike effekter og dosereduksjon skal vurderes (se pkt 4.2). Rask økning i blodurea og kreatininnivå kan observeres hos enkelte pasienter og progresjon til nyresvikt kan forekomme. For å unngå denne effekten, bør legemidlet ikke gis som intravenøs bolusinjeksjon, men som sakte infusjon over en periode på en time (se pkt. 4.2). Disse reaksjonene er vanligvis reversible ved seponering av behandlingen.

Det må også tas hensyn til nyrefunksjon ved bruk av høye doser intravenøs aciklovir, spesielt hos dehydrerte pasienter. En adekvat hydrering bør opprettholdes særlig hos eldre med lav kreatininclearance og hos pasienter som får høye doser.

Forlenget eller gjentatt behandling med aciklovir hos alvorlig immunkompromitterte personer kan føre til seleksjon av virusstammer med redusert sensitivitet overfor aciklovir, som kanskje ikke vil respondere på vedvarende behandling med aciklovir.

Rekonstituert Aciclovir Pfizer infusjonsvæske har en pH på ca. 11 og skal ikke inntas peroralt.

Informasjon om hjelpestoffer

Hetteglassene på 10 ml, 20 ml og 40 ml med Aciclovir 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder henholdsvis 26,7 mg, 53,4 mg og 106, 8 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,34 %, 2,67 % og 5,34 % av WHO's anbefalte maksimale inntak på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir elimineres hovedsakelig via aktiv renal tubulær sekresjon. Følgende legemidler konkurrerer om denne mekanismen ved samtidig bruk:

- cimetidin, probenecid, mykofenolatmofetil og teofyllin.

Økte plasmanivåer/AUC og en økning i gjennomsnittlig halveringstid av ett eller begge legemidlene eller metabolittene kan forekomme. Ingen dosejustering av aciklovir er imidlertid nødvendig på grunn av aciklovirs vide terapeutiske vinduet.

Eksperimentelle studier viser at samtidig behandling med teofyllin og aciklovir øker AUC for teofyllin med 45 % og clearance reduseres med 30 %. Ved samtidig bruk anbefales konsentrasjonsbestemmelser av teofyllin i plasma og det kan være nødvendig å redusere teofyllindosen.

Legemidler som påvirker nyrefunksjon

Nyrefunksjonen bør overvåkes hvis preparatet tas sammen med andre legemidler som påvirker nyrefunksjonen (f.eks. ciklosporin, takrolimus). Kombinasjon av slike legemidler kan øke risiko for nefrotoksiske bivirkninger

Litium

Litiumkonsentrasjoner bør overvåkes nøye og det kan være nødvendig å redusere litiumdosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Sikkerhet ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Enkelte dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata), som indikerer en mulig risiko for fosterskader.

Resultater fra en rekke mutagenisitetstester *in vitro* og *in vivo* indikerer at det er usannsynlig at aciklovir utgjør en genetisk risiko hos mennesker. Aciklovir var ikke karsinogent i langtidsstudier hos rotte og mus. Systemisk administrering av aciklovir i internasjonalt godkjente standardtester viste ingen embryotoksiske eller teratogene effekter hos kanin, rotte eller mus. Bivirkninger, i hovedsak reversible, på spermatogenese forbundet med toksisitet hos rotte og hund er kun rapportert ved doser med aciklovir som er mye høyere enn terapeutiske doser. To-generasjonsstudier hos mus viste ingen effekt av (oralt administrert) aciklovir på fertilitet.

Et graviditetsregister for aciklovir etter markedsføring har dokumentert utfallet av graviditet hos kvinner eksponert for enhver formulering av aciklovir. Fødselsskadene beskrevet blant de eksponerte personene har ikke vist entydig eller konsekvent mønster som kan fastslå en felles årsak. Forsiktighet bør derfor utvises ved å veie mulige fordeler mot mulig risiko.

Data fra et begrenset antall gravide kvinner som har brukt aciklovir indikerer ikke skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelig. Bruk under graviditet bør unngås hvis ikke fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming: Aciklovir går over i morsmelk 0,6-4,1 ganger plasmakonsentrasjonen. Det er beregnet at behandling med 200 mg 5 ganger daglig vil kunne eksponere det diende barnet for en døgndose på ca. 1 mg. Preparatet bør ikke brukes under amming. Forsiktighet må utvises, og fordelene veies opp mot den potensielle risikoen dersom aciklovir likevel skal administreres til en ammende kvinne.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aciclovir Pfizer har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Inndelingen av bivirkninger i frekvenskategorier nedenfor er basert på estimer. For de fleste bivirkningene er datagrunnlaget ikke tilstrekkelig for å kunne beregne frekvenser. I tillegg kan frekvenser variere avhengig av indikasjonen.

Den vanligste bivirkningen er hudutslett som forekommer hos ca. 3 % av pasientene.

Bivirkningene under er listet etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: 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 ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres utfra tilgjengelige data) inkludert isolerte rapporter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi, leukopeni, trombocytopeni

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.

De ovennevnte nevrologiske reaksjonene er vanligvis reversible og vanligvis rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller med andre predisponerende faktorer (se pkt. 4.4 Advarsel og forsiktighetsregler).

Karsykdommer

Vanlige: Flebitt.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Dyspné.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast.

Svært sjeldne: Diaré, magesmerter.

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Forbigående økning i leverenzymmer.

Svært sjeldne: Forbigående økning i bilirubin, gulsott, hepatitt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Pruritus, urtikaria, hudutslett (inkludert fotosensitivitet).

Svært sjeldne: Angioødem.

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Økning i serumurea og serumkreatinin.

Det antas at rask økning i blodurea- og kreatininnivåer er relatert til maksimale plasmanivåer og pasientens hydreringsstatus. For å unngå denne effekten bør legemidlet ikke gis som intravenøs bolusinjeksjon, men som en langsom infusjon over en periode på én time.

Svært sjeldne: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt og smerter i nyrene.

Tilstrekkelig hydrering bør opprettholdes. Nedsatt nyrefunksjon responderer vanligvis raskt på rehydrering av pasienten og/eller dosereduksjon eller seponering av legemidlet. Forverring til akutt nyresvikt kan imidlertid oppstå i spesielle tilfeller.

Nyresmerter kan være forbundet med nyresvikt og krystalluri.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært sjeldne: Fatigue, feber, lokale betennelsesreaksjoner.

Ikke kjent: Nekrose og ekstravasasjon på injeksjonsstedet.

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

Begrenset erfaring med overdosering. Intravenøse enkeltdoser på opp til 80 mg/kg har vært gitt uten bivirkninger.

Overdose av intravenøs aciklovir har gitt forhøyet serumkreatinin og serumurea og påfølgende nyresvikt. Nevrologiske reaksjoner som forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, anfall, slag og koma er observert ved intravenøs overdosering. Ved en overdosering er tilstrekkelig hydrering svært viktig for å redusere risikoen for dannelse av krystaller i urinen. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Hemodialyse forsterker utskillelsen av aciklovir fra blodet, og kan derfor brukes som behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel, nukleosid-analog. ATC-kode: J05A B01

Virkningsmekanisme: Aciklovir fosforileres til den aktive metabolitten aciklovirtrifosfat i den herpesinfiserte cellen ved tilstedeværelse av herpes simplex-kodet thymidinkinase. Aciklovirtrifosfat interferer med virusets DNA-polymerase og DNA-replikasjon. Inkorporering av aciklovirtrifosfat i virus-DNA resulterer i kjedeterminering.

Farmakodynamiske effekter: Aciklovir har med hemmende aktivitet *in vitro* og *in vivo* overfor humane herpesvirus, inkludert herpes simplex virus (HSV) type 1 og 2, varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV).

Aciklovirs aktivitet overfor HSV1, HSV2, VZV, EBV og CMV er svært selektiv. Toksisitet overfor pattedyrceller er lav, da normale cellulære prosesser i ikke-infiserte celler påvirkes bare i ubetydelig grad.

Resultater fra kliniske studier kan tyde på at tidlig behandling av herpes zoster med aciklovir har en positiv effekt på smerter og kan redusere insidensen av postherpetisk nevralgi.

Acyklisk nukleosid med god løselighet i alkaliske vannløsninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Infusjon: Ved engangstilførsel av anbefalt dose, oppnås maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 40 mikromol/liter etter ca. 1 time. Terapeutisk plasmakonsentrasjon opprettholdes i ca. 8 timer.

Proteinbinding: Ca. 15 %. Proteinbinding er relativt lav; 9–33 %, og interaksjoner som skyldes displacement er lite sannsynlig.

Distribusjon: I cerebrospinalvæsken oppnås inntil ca. 50 % av serumkonsentrasjonen.

Halveringstid: 2,9 timer etter intravenøs dosering. *Biotransformasjon:* 9-14 % av tilført dose metaboliseres til 9-karboksymetoksy-metylguanin som er terapeutisk inaktiv.

Eliminasjon: Aciklovir utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Renal clearance er signifikant høyere enn kreatininclearance, hvilket tyder på tubulær sekresjon i tillegg til glomerulusfiltrasjon.

Pasientfaktorer:

Hos pasienter med kronisk nyresvikt var gjennomsnittlig halveringstid 19,5 timer. Gjennomsnittlig halveringstid ved hemodialyse var 5,7 timer. Plasmanivå av aciklovir ble redusert med 60 % ved dialyse. Hos eldre reduseres clearance med økende alder, forbundet med redusert kreatininclearance, selv om det er liten endring i halveringstiden.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og karsinogenitet.

I konvensjonelle reproduksjonsstudier er det ikke sett misdannelser. I en spesialstudie er det sett hode- og hale misdannelser etter subkutan administrering av høye doser på dag 11 og 21 i drektighetsperioden hos rotte. Det er også sett tilsvarende skader i *in vitro*-systemer der 9,5 dagers rottefoster er kultivert i 48 timer ved høye konsentrasjoner av aciklovir. Dette indikerer at aciklovir kan påvirke fosterutviklingen direkte.

Det har vært rapportert testikulær atrofi hos rotte og aspermatogenese hos hund ved doser på 80-320 mg/kg/dag.

I en studie med et begrenset antall pasienter med normal spermieproduksjon har kronisk administrering av aciklovir ikke vist å ha noen kliniske signifikante effekter på antall spermier, motilitet eller morfologi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid og/eller saltsyre for justering av pH

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 24 måneder.

Stabilitet etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 12 timer ved 25 °C.

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart er lagringen av bruksferdig oppløsning og forholdene rundt lagringen før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 12 timer ved høyst 25 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart glass med butyl gummipropp og aluminiumsforsegling med flip-off hette.

Pakningsstørrelser:

5 x 10 ml

5 x 20 ml

1 x 40 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av infusjonsoppløsning: Den mengde som kreves for korrekt dosering fortynnes med minst 40 ml, resp. 80 ml infusjonsoppløsning.

Til dette kan følgende infusjonsvæsker brukes: Natriumklorid 9 mg/ml oppløsning (0,9 %) og Ringer oppløsning. Hvis større mengder enn 500 mg skal infunderes, må man benytte større volum enn 80 ml. Etter tilsetning av infusjonsvæsker til den konsentrerte oppløsningen bør oppløsning vendes noen ganger for å sikre homogeniteten. En infusjonsoppløsning laget på den måten har maksimalt en konsentrasjon på 0,5 % aciklovir. Blandet med natriumklorid 9 mg/ml oppløsningen kan konsentrasjonen av aciklovir ev. økes til inntil 0,75 %. Preparatet inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og må derfor tillages under aseptiske forhold. Oppløsningen skal lages umiddelbart før bruk og rester av den konsentrerte oppløsningen skal kastes. Hvis blakking eller krystallisering kan observeres før eller under infusjon, må oppløsningen kasseres.

OBS! Tilberedte oppløsninger må **ikke** settes i kjøleskap.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

98-442

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juni 1999

Dato for siste fornyelse: 24. juni 2007

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2021