

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Aciclovir "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31386

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aciclovir "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 25 mg aciclovir (som natriumsalt).

Hvert hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 250 mg aciclovir (som natriumsalt).

Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg aciclovir (som natriumsalt).

Hvert hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1 g aciclovir (som natriumsalt).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 2,67 mg natrium (ca. 0,116 mmol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller næsten farveløs opløsning fyldt i et hætteglas.

Ved visuel inspektion under passende betingelser bør opløsningen være praktisk taget fri for fremmede partikler.

pH-værdien mellem 10,7 og 11,7.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aciclovir "Accord" er indiceret til:

* behandling og profylakse af herpes simplex-infektioner
* hos patienter, der får knoglemarvstransplantationer
* under remissionsinduktion af patienter med akut leukæmi
* behandling af
* primære og recidiverende varicella zoster-infektioner hos immunkompromitterede patienter
* svær helvedesild (recidiverende varicella zoster-infektioner) hos patienter med normalt immunforsvar.
* svær initial herpes genitalis
* herpes simplex encephalitis
* neonatal herpes-infektion

**4.2 Dosering og administration**

Aciclovir "Accord" bør kun indgives ved langsom intravenøs infusion i 1 time. Aciclovir "Accord" må aldrig gives som en bolusinjektion (se også pkt. 6.6).

Behandlingsvarighed

Behandling af patienter med herpes simplex encephalitis varer 10 dage med Aciclovir "Accord". Behandling af patienter med neonatal herpes-infektion varer sædvanligvis 14-21 dage med Aciclovir "Accord".

Behandling af patienter med andre herpes simplex-infektioner og patienter med herpes zoster varer sædvanligvis 5 dage med Aciclovir "Accord". Behandlingsvarigheden hos disse patienter afhænger dog af patientens tilstand og behandlingsrespons.

Varigheden af profylaktisk indgift af Aciclovir "Accord" er bestemt af varigheden af risikoperioden.

Dosering til voksne og unge >12 år
Til patienter med herpes simplex-infektioner (med normalt eller mangelfuldt immunforsvar) eller varicella zoster-infektioner (med normalt immunforsvar) gives Aciclovir "Accord" i doser på 5 mg/kg legemsvægt hver 8. time til patienter med normal nyrefunktion.

Til immunkompromitterede patienter med varicella zoster-infektioner og til patienter med herpes simplex encephalitis gives Aciclovir "Accord" i doser på 10 mg/kg legemsvægt hver 8. time til patienter med normal nyrefunktion.

Dosering til nyfødte, spædbørn og børn ≤12 år

Dosis af Aciclovir "Accord" til nyfødte og børn kan beregnes på baggrund af legemsvægten.

Til børn med herpes simplex-infektioner (med normalt eller mangelfuldt immunforsvar) og til børn med varicella zoster-infektioner (med normalt immunforsvar) gives Aciclovir ”Accord” i doser på 10 mg/kg legemsvægt hver 8. time til børn med normal nyrefunktion.

Til immunkompromitterede børn med varicella zoster-infektioner og til børn med with herpes simplex encephalitis-infektioner gives Aciclovir “Accord” i doser på 20 mg/kg legemsvægt hver 8. time til børn med normal nyrefunktion.

Til patienter med nedsat nyrefunktion skal aciclovirdosen justeres efter graden af nyrefunktionsnedsættelse (se “Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion”).

Den anbefalede behandling for kendt eller formodet neonatal herpes er Aciclovir "Accord" i doser på 20 mg/kg legemsvægt hver 8. time i 21 dage ved dissemineret sygdom og sygdomme i CNS, eller i 14 dage for sygdom, som er begrænset til hud og slimhinder. Patienter med nedsat nyrefunktion kræver en passende modificeret dosis i henhold til graden af nedsættelsen (se ”Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion”).

Dosering til ældre patienter (>65 år)

Muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre må overvejes, og dosis skal justeres tilsvarende (Se ”Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion”). Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes.

Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

Der tilrådes forsigtighed ved administration af Aciclovir "Accord" til patienter med nedsat nyrefunktion. Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes.

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er baseret på kreatininclearance, i enheder på ml/min for voksne og unge, og i enheder på ml/min/1,73 m2 for nyfødte og børn under 13 år. Følgende justeringer i dosering foreslås:

**Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer til voksne og unge over 12 år med nedsat nyrefunktion til behandling af herpes simplex- eller varicella zoster-virusinfektioner**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance** | **Dosering til herpes simplex-infektioner eller varicella zoster** | **Dosering til herpes simplex encephalitis eller immunkompromitterede patienter med varicella zoster** |  |
| 25 til 50 ml/min | 5 mg/kg legemsvægt gives hver 12. time. | 10 mg/kg legemsvægt gives hver 12. time |  |
| 10 til 25 ml/min | 5 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time. | 10 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time |  |
| 0 til 10 ml/min | 2,5 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time. | 5 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time |  |
| Patienter i hæmodialyse | 2,5 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time efter dialyse | 5 mg/kg legemsvægt gives hver 24. time efter dialyse |  |

Dosisjustering er ikke nødvendigt til patienter med kreatininclearance over 50 ml/min.

**Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer til nyfødte, spædbørn og børn op til 12 år med nedsat nyrefunktion til behandling af herpes simplex- eller varicella zoster-virusinfektioner**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance** | **Dosis til herpes simplex-****infection eller varicella zoster** | **Dosis til herpes simplex encephalitis eller immunkompromitterede patienter med varicella zoster** |  |
| 25 til 50 ml/min/1,73 m2 | 10 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt | 20 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt |  |
| 10 til 25 ml/min/1,73 m2 | 5 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt | 10 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |  |
| 0 til 10 ml/min/1,73 m2 | 2,5 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt | 5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |  |
| Patienter i hæmodialyse | 2,5 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt efter dialyse | 5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt |  |

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance over 50 ml/min.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den intravenøse dosis må kun gives som infusion over et tidsrum på en time for at forhindre udfældning af aciclovir i nyrerne. Hurtige injektioner eller bolus-injektioner skal undgås.

Aciclovir udskilles ved renal clearance, hvorfor dosis skal reduceres til patienter med nedsat nyrefunktion. Muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre må overvejes, og dosis skal justeres tilsvarende (se pkt. 4.2). Disse patientgrupper har en større risiko for at udvikle neurologiske bivirkninger og bør derfor nøje overvåges for tegn på disse bivirkninger. Disse bivirkninger var sædvanligvis reversible i de indberettede tilfælde og forsvandt, så snart behandlingen med Aciclovir "Accord" blev seponeret (se pkt. 4.8).

Der skal sikres god væskebalance til patienter, der behandles med Aciclovir "Accord". Hos patienter, der får højere doser Aciclovir "Accord" (f.eks. for herpes encephalitis), bør der tages specifik vare på nyrefunktionen, særligt når patienten er dehydreret eller har nedsat nyrefunktion.

Samtidig brug af andre nefrotoksiske lægemidler øger risikoen for nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes, når intravenøs aciclovir gives i kombination med nefrotoksiske lægemidler.

Langvarige eller gentagne forløb med aciclovir hos svært immunkompromitterede patienter kan resultere i selektion af virusstammer med nedsat følsomhed, som ikke længere responderer på behandling med aciclovir (se pkt. 5.1).

Hos overvægtige patienter, som får intravenøs aciclovir baseret på deres aktuelle legemsvægt, kan der opnås højere plasmakoncentrationer (se pkt. 5.2). Det bør derfor overvejes at reducere dosis hos overvægtige patienter og især hos patienter med nedsat nyrefunktion eller ældre.

Dette lægemiddel indeholder 26,7 mg natrium pr. 10 ml hætteglas, svarende til 1,41 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen. Dette lægemiddel indeholder 53,4 mg natrium pr. 20 ml hætteglas, svarende til 2,82 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium til en voksen. Dette lægemiddel indeholder 106,8 mg natrium pr. 40 ml hætteglas, svarende til 5,65 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium til en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Aciclovir udskilles hovedsageligt renalt som uomdannet stof ved aktiv tubulær sekretion. Samtidigt administrerede lægemidler, som konkurrerer med denne mekanisme, kan øge plasmakoncentrationen af aciclovir. Probenecid og cimetidin øger AUC for aciclovir ved denne mekanisme og nedsætter den renale clearance. På grund af aciclovirs store terapeutiske indeks er det ikke nødvendigt at justere doseringen.

Hos patienter, der får intravenøs aciclovir, er forsigtighed påkrævet ved samtidig administration af lægemidler, der konkurrerer med aciclovir om udskillelse, på grund af potentialet for forhøjede plasmaniveauer af det ene eller begge lægemidler eller deres metabolitter. Der er påvist forhøjelser af aciclovirs plasma-AUC og af den inaktive metabolit mycophenolatmofetil, et immunsupprimerende middel, der anvendes til transplantationspatienter, når lægemidlerne administreres sammen.

Hvis **lithium** administreres samtidigt med høje doser intravenøst aciclovir, skal serum-lithium koncentrationer monitoreres nøje på grund af risiko for lithiumtoksisitet

Der er også behov for omhu (med kontrol af ændringer i nyrefunktionen), såfremt intravenøst aciclovir gives samtidig med lægemidler, der påvirker andre forhold eller nyrernes fysiologi (f.eks. ciclosporin, tacrolimus).

Et eksperimentelt forsøg med fem mandlige forsøgspersoner indikerer, at samtidig behandling med aciclovir øger AUC af samlede indgivne mængde *theophyllin* med ca. 50 %. Det anbefales at måle plasmakoncentrationer under samtidig behandling med aciclovir.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen oplysninger om aciclovirs påvirkning af human fertilitet.

I et forsøg med 20 mandlige patienter med normale spermtal, hvor aciclovir blev givet oralt i doser på op til 1 g dagligt i op til 6 måneder har det ikke vist sig at have nogen klinisk signifikant virkning på spermtal, motilitet eller morfologi (se pkt. 5.2).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af intravenøst aciclovir til gravide kvinder. Data fra oral anvendelse af aciclovir hos et stort antal gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af aciclovir. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt, men sandsynligvis lav. Så vidt vides er der ingen fare ved kortvarig brug af aciclovir ved alvorlige indikationer. Anvendelse af aciclovir til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko hos fostret.

Amning

Aciclovir udskilles i human mælk i begrænsede mængder. Den maksimale mængde, som spædbarnet kan indtage via modermælken, er kun en lille procentdel af den tilladte dosis til spædbørn. Der er derfor ingen indvendinger mod amning under kortvarig behandling. Ved langvarig brug anbefales det at afbryde amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Intravenøs aciclovir til infusion anvendes sædvanligvis til en patientpopulation på hospitaler og oplysninger om evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er sædvanligvis ikke relevant. Der er ikke foretaget undersøgelser af aciclovirs indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppighedskategorierne forbundet med nedenstående bivirkninger er estimater. For de fleste bivirkninger var der ikke passende tilgængelige data til estimering af forekomst. Derudover kan bivirkninger variere i deres forekomst afhængigt af indikationen.

Hyppigheden af bivirkninger er klassificeret i følgende kategorier: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

Blod- og lymfesystem

Ikke almindelig: Fald i hæmatologiske værdier (anæmi, trombocytopeni, leukopeni).

Immunsystemet

Meget sjælden: Anafylaksi.

Psykiske forstyrrelser og nervesystemet

Meget sjælden: Hovedpine, svimmelhed, agitation, forvirring, tremor, ataksi, dysartri, hallucinationer, psykotiske symptomer, kramper, døsighed, encefalopati, koma.

Ovenstående bivirkninger er generelt reversible og er sædvanligvis indberettet hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med andre prædispositionerede faktorer (se pkt. 4.4).

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Phlebitis.

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Dyspnø.

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme, opkastning.

Meget sjælden: Diarré, mavesmerter.

Lever og galdeveje

Almindelig: Reversible stigninger i leverrelaterede enzymer.

Meget sjælden: Reversible stigninger i bilirubin, gulsot og hepatitis.

Hud og subkutane væv

Almindelig: Pruritus, urticaria, udslæt (herunder fotosensitivitet)

Meget sjælden: Angioødem.

Nyrer og urinveje

Almindelig: Stigning i blodurinstof og kreatinin.

Hurtige stigninger i blodurinstof og kreatininniveauer antages at være relateret til de maksimale plasmaniveauer og patientens væskebalance. For at undgå denne virkning bør lægemidlet ikke gives som en intravenøs bolusinjektion, men ved langsom infusion over en times tid.

Meget sjælden: Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt og nyresmerter.

Der skal opretholdes tilstrækkelig væskebalance. Nedsat nyrefunktion reagerer sædvanligvis hurtigt på rehydrering af patienten og/eller dosisreduktion eller seponering af lægemidlet. Der kan dog forekomme progression til akut nyresvigt i ekstraordinære tilfælde.

Nyresmerter kan være forbundet med nyresvigt og krystalluri.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget sjælden: træthed, feber, lokale inflammationsreaktioner.

Alvorlige lokale inflammationsreaktioner kan somme tider føre til beskadigelse af huden efter utilsigtet infusion af aciclovir i ekstracellulært væv.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosering af intravenøst aciclovir har medført stigninger i serumcreatinin, blodureanitrogen (BUN) og efterfølgende nyresvigt. Neurologiske påvirkninger, herunder forvirring, hallucinationer, agitation, kramper og koma er ligeledes beskrevet i forbindelse med overdosering.

Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet. Hæmodialyse øger markant fjernelsen af aciclovir fra blodet og det skal derfor betragtes som en behandlingsmulighed i forbindelse med overdosering af dette lægemiddel.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler. Nucleosider og nucleotider excl. revers transcriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB01.

Virkningsmekanisme
Aciclovir er en syntetisk purinukleosid-analog med *in vitro* og *in vivo* hæmmende aktivitet over for humane herpesvira, inklusive herpes simplex-virus type 1 og 2 og varicella zoster-virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV). Ved celledyrkning har aciclovir den største antivirale aktivitet over for HSV-1, efterfulgt (i faldende grad af potens) af HSV-2, VZV, EBV og CMV.

Aciclovirs hæmmende aktivitet over for HSV-1, HSV-2, VZV og EBV er yderst selektiv. Enzymet thymidinkinase (TK) i normale, uinficerede celler anvender ikke aciclovir effektivt som et substrat, hvorfor toksicitet over for værtsceller hos pattedyr er lav; TK kodet med HSV, VZV og EBV konverterer dog aciclovir til aciclovirmonofosfat, en nukleosid-analog, som yderligere konverteres til difosfat og endelig til trifosfat af cellulære enzymer. Aciclovirtrifosfat forstyrrer aktiviteten i DNA-polymerase og hæmmer replikationen af viral DNA ved at blive inkorporeret i det virale DNA, hvilket resulterer i terminering af den virale DNA-kæde.

Resistensmekanisme

Resistens skyldes sædvanligvis en TK-deficient fænotype, men der har også været rapporter om ændringer i viral TK eller viral DNA-polymerase.

Følsomhed

Længerevarende eller gentagne behandlingsforløb med aciclovir hos svært immunkompromitterede patienter kan føre til selektion af virus med nedsat følsomhed, som ikke længere responderer på behandling med aciclovir. In vitro-eksponering af herpes simplex- virus for aciclovir kan også føre til fremkomst af mindre følsomme stammer. Forholdet mellem in vitro-følsomhed af HSV-isolater og klinisk respons på behandling med aciclovir er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos voksne var gennemsnitlige *steady state* maksimal plasmakoncentration (Cssmax) efter 1 times infusion af 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg og 15 mg/kg 22,7 mikromolær (5,1 mikrogram/ml), 43,6 mikromolær (9,8 mikrogram/ml), hhv. 92 mikromolær (20,7 mikrogram/ml) og 105 mikromolær (23,6 mikrogram/ml). De tilsvarende dalkoncentrationer (Cssmin) 7 timer senere var hhv. 2,2 mikromolær (0,5 mikrogram/ml), 3,1 mikromolær (0,7 mikrogram/ml), 10,2 mikromolær (2,3 mikrogram/ml) og 8,8 mikromolær (2,0 mikrogram/ml). Hos børn over 1 år blev der observeret tilsvarende gennemsnitlige maksimale kon­centrationer (Cssmax) og dalkoncentrationer (Cssmin), når en dosis på 250 mg/m2 blev erstattet med 5 mg/kg og en dosis på 500 mg/m2 blev erstattet af 10 mg/kg. Hos nyfødte (0-3 måneders alderen) behandlet med doser på 10 mg/kg administreret ved infusion over en periode på 1 time hver 8. time blev Cssmax fundet at være 61,2 mikromolær (13,8 mikrogram/ml) og Cssmin at være 10,1 mikromolær (2,3 mikrogram/ml). En separat gruppe af nyfødte behandlet med 15 mg/kg hver 8. time viste næsten dosisproportionale stigninger med en Cmax på 83,5 mikromolær (18,8 mikrogram/ml) og Cmin på 14,1 mikromolær (3,2 mikrogram/ml).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen på 26 l indikerer, at aciclovir fordeles i hele kropsvandet. Tilsyneladende værdier efter oral administration (Vd/F) varierede fra 2,3 til 17,8 l/kg. Plasmaproteinbinding er relativt lav (9-33 %), og der forventes ikke lægemiddelinteraktioner, som involverer fortrængning på bindingsstedet. Niveauer i cerebrospinalvæske er cirka 50 % af tilsvarende plasmaniveauer ved *steady-state*.

Metabolisme

Aciclovir udskilles overvejende uændret via nyrerne. Den eneste kendte urinmetabolit er 9-carboxymethoxymethylguanin og udgør 10-15 % af den dosis, der udskilles i urinen.

Elimination

Halveringstiden for aciclovir hos voksne patienter med normal nyrefunktion er ca. 2,9 timer. Efter intravenøs administration udskilles det meste af lægemidlet uændret i nyrerne. Aciclovirs renale clearance er væsentligt større end kreatininclearancen, hvilket indikerer, at tubulær sekretion ud over glomerulær filtration bidrager til renal elimination af lægemidlet. 9-carboxymethoxymethylguanin er den eneste signifikante metabolit af aciclovir og tegner sig for 10-15 % af den dosis, der udskilles i urinen.

Hos nyfødte (i alderen 0-3 måneder), der blev behandlet med 10 mg/kg aciclovir, var plasmahalveringstiden 3,8 timer.

Særlige patientgrupper

Hos ældre falder den totale kropsclearance med stigende alder og er forbundet med fald i kreatininclearance, selvom der er ringe ændring i den terminale plasmahalveringstid.

Hos patienter med kronisk nyresvigt blev den gennemsnitlige terminale halveringstid fundet til 19,5 timer. Den gennemsnitlige halveringstid for aciclovir under hæmodialyse var 5,7 timer. Aciclovirs plasmakoncen­trationer faldt ca. 60 % under dialyse.

Overvægtige patienter, der fik intravenøse doser af aciclovir baseret på den samlede legemsvægt, havde højere maksimale koncentrationer end patienter med normal legemsvægt, der fik en dosis baseret på den samlede legemsvægt. Hos sygeligt overvægtige patienter (n=7), som fik intravenøse doser af aciclovir baseret på ideel legemsvægt frem for total legemsvægt, var maksimale koncentrationer dog 29,3 % lavere end hos patienter med normal legemsvægt, der fik en dosis baseret på total legemsvægt. Konsekvenserne af de lavere maksimale koncentrationer med hensyn til effektivitet er ukendte.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagenicitet

Resultaterne af en lang række mutagenicitetstest *in vitro* og *in vivo* tyder på, at aciclovir sandsynligvis ikke udgør nogen genetisk risiko for mennesker.

Karcinogenicitet

Der blev ikke fundet karcinogene virkninger af aciclovir i langtidsundersøgelser på rotter og mus.

Teratogenicitet

Systemisk indgivelse af aciclovir ved internationalt accepterede standardtests frembragte ikke embryotoksiske eller teratogene virkninger på kaniner, rotter eller mus.

I en ikke-standard test på rotter ses føtale abnormaliteter, men kun efter så høje subkutane doser, at der opstod maternel toksicitet. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fertilitet

Hovedsagelig reversible bivirkninger på spermatogenesen i forbindelse med samlet toksicitet hos rotter og hunde er kun blevet indberettet ved aciclovirdoser, der langt overskrider dem, der anvendes terapeutisk. To-generationsundersøgelser på mus afslørede ingen virkning af (oralt administreret) aciclovir på fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning og fortynding er dokumenteret i 24 timer ved 20-25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar. Når rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser, må opbevaring af præparatet må ikke overstige 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

Advarsel: Der er forskel i holdbarhed efter åbning ved fortynding af lignende godkendte produkter.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart hætteglas á 10, 20 eller 50 ml (med påfyldningsmængder på hhv. 10, 20 og 40 ml), gummiprop og flip-off aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas, 5 hætteglas og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning skal bortskaffes. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Ud fra den beregnede dosis fastslås passende styrke og antal hætteglas, der skal anvendes,

Indgivelse

Den påkrævede dosis aciclovir bør administreres ved langsom intravenøs infusion over en times tid. Aciclovir "Accord" kan indgives med en infusionspumpe med kontrolleret hastighed.

Alternativt kan Aciclovir "Accord" fortyndes yderligere til opnåelse af en aciclovir-koncentration på højst 5 mg/ml (0,5 % w/v) til indgivelse ved infusion.

Tilsæt den påkrævede mængde Aciclovir "Accord" til den valgte infusionsopløsning, som anbefalet nedenfor, og ryst godt for at sikre tilstrækkelig blanding.

Til børn og nyfødte, hvor det er tilrådeligt at holde mængden af infusionsvæske på et minimum, anbefales det, at fortynding sker på basis af 4 ml opløsning (100 mg aciclovir) tilsat til 20 ml infusionsvæske.

Til voksne anbefales anvendelse af infusionsposer indeholdende 100 ml infusionsvæske, selv hvis dette vil give en koncentration af aciclovir, der er markant under 0,5 % w/v. Således kan en 100 ml infusionspose anvendes til enhver dosis mellem 250 mg og 500 mg aciclovir (10 og 20 ml opløsning), mens der skal anvendes 2 poser til doser mellem 500 og 1000 mg.

Ved fortynding i henhold til de anbefalede dosisregimer er aciclovir forligeligt med følgende infusionsvæsker og er stabilt i op til 24 timer ved temperaturer under 25°C:

* Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 % w/v) og 9,0 mg/ml (0,9 % w/v) til intravenøs infusion.
* Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 % w/v) + glucose 40 mg/ml (4 % w/v) til intravenøs infusion.
* Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45% w/v) + glucose 25 mg/ml (2,5% w/v) til intravenøs infusion.
* Natriumlactat-blanding til intravenøs infusion (Hartmanns opløsning).

Ved fortynding af Aciclovir "Accord" i henhold til ovenstående fås en aciclovir­koncentration på højst 0,5 % w/v.

Fortynding skal udføres under fulde aseptiske forhold, umiddelbart før brug, da lægemidlet ikke er tilsat antimikrobielt konserveringsmiddel. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

Hvis der forekommer synlig uklarhed eller krystaldannelse i opløsningen før eller efter infusion, skal præparatet kasseres.

Der er påvist forligelighed med polypropylen (PP)-sprøjter, non-polyvinylchlorid (PVC)-IV indgivelsessæt, non-polyvinylchlorid (PVC) infusionsposer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61879

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2025