

1. HEITI LYFS

Aciclovir Accord 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur aciclovirnatrium sem jafngildir 25 mg af acicloviri.

Hvert hettuglas með 10 ml af þykkni inniheldur aciclovirnatrium sem jafngildir 250 mg af acicloviri.

Hvert hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur aciclovirnatrium sem jafngildir 500 mg af acicloviri.

Hvert hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur aciclovirnatrium sem jafngildir 1 g af acicloviri.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 2,67 mg af natríum (u.þ.b. 0,116 mmól).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða nær litlaus lausn í hettuglasi úr gleri. Þegar lausnin er skoðuð í fullnægjandi birtu á hún að vera því sem næst laus við sýnilegar agnir.

Sýrustig (pH) er á bilinu 10,7 til 11,7.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aciclovir Accord er ætlað til:

meðferðar og varnandi meðferðar gegn herpes simplex-sýkingum

- hjá sjúklingum sem gengist hafa undir beinmergsígræðslu
- á meðan meðferð til að koma á sjúkdómshléi stendur hjá sjúklingum með bráðahvítblæði
- meðferðar við
 - frumkomnum eða endurteknum sýkingum af völdum varicella zoster-veiru hjá sjúklingum með ónæmisbælingu
 - alvarlegum tilfellum ristils (endurteknar sýkingar af völdum varicella zoster-veiru) hjá sjúklingum með eðlilegt ónæmiskerfi.
 - alvarlegum frumkomnum herpes-sýkingum á kynfærasvæði
 - heilabólgu af völdum herpes simplex
 - herpes-sýkingu hjá nýburum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aciclovir Accord á eingöngu að gefa með hægu innrennsli í bláæð á 1 klukkustund. Aciclovir Accord má aldrei gefa sem stakan skammt (bolus) (sjá einnig kafla 6.6).

Meðferðarlengd

Hjá sjúklingum með heilabólgu af völdum herpes simplex er lengd meðferðar með Aciclovir Accord 10 dagar. Við herpes-sýkingu hjá nýburum er lengd meðferðar með Aciclovir Accord yfirleitt 14-21 dagar.

Hjá sjúklingum með aðrar herpes simplex-sýkingar og hjá sjúklingum með ristil (herpes zoster) er lengd meðferðar með Aciclovir Accord yfirleitt 5 dagar. Þó fer lengd meðferðar hjá þessum sjúklingum eftir ástandi sjúklingsins og svörun við meðferðinni.

Tímalengd varnandi meðferðar með Aciclovir Accord ræðst af því tímabili sem talið er að um hættu sé að ræða.

Skammtar hjá fullorðnum og unglingum >12 ára

Hjá sjúklingum með herpes simplex-sýkingar (með eðlilega eða skerta ónæmissvörun) og hjá sjúklingum með sýkingar af völdum varicella zoster-veiru (með eðlilega ónæmissvörun) er skammtur Aciclovir Accord 5 mg/kg líkamsþyngdar á 8 klst. fresti hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá ónæmisbældum sjúklingum með sýkingar af völdum varicella zoster-veiru og hjá sjúklingum með heilabólgu af völdum herpes simplex er skammturinn af Aciclovir Accord 10 mg/kg líkamsþyngdar á 8 klst. fresti hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skammtar hjá nýburum, ungbörnum og börnum ≤12 ára

Skammt Aciclovir Accord hjá ungbörnum og börnum má reikna út frá líkamsþyngd.

Hjá börnum með herpes simplex-sýkingar (með eðlilega eða skerta ónæmissvörun) og hjá börnum með sýkingar af völdum varicella zoster-veiru (með eðlilega ónæmissvörun) er skammtur Aciclovir Accord 10 mg/kg líkamsþyngdar á 8 klst. fresti hjá börnum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá ónæmisbældum börnum með sýkingar af völdum varicella zoster-veiru og hjá börnum með heilabólgu af völdum herpes simplex er skammturinn af Aciclovir Accord 20 mg/kg líkamsþyngdar á 8 klst. fresti hjá börnum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á að aðlaga skammt aciclovirs í samræmi við skerðingarstig nýrnastarfseminnar (sjá „Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi”).

Ráðlagður skammtur við meðferð á staðfestri herpes-sýkingu hjá nýburum eða þegar grunur er um slíkt er 20 mg/kg líkamsþyngdar af Aciclovir Accord á 8 klst. fresti í 21 dag fyrir dreifðan sjúkdóm og sjúkdóm í miðtaugakerfi, og í 14 daga ef sjúkdómurinn er takmarkaður við húð og slímhimnur. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi þurfa skammt sem er aðlagður á viðeigandi hátt eftir skerðingarstigi (sjá „Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi”).

Skammtar hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára)

Hjá öldruðum skal hafa hugsanlega skerðingu nýrnastarfsemi í huga og skammturinn aðlagður í samræmi við það (sjá „Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi“). Gæta skal að því að vökvainntaka sé nægileg.

Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Aciclovir Accord er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal að því að vökvainntaka sé nægileg.

Skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi byggist á kreatínínúthreinsun, í einingunni ml/mín. fyrir fullorðna og unglínga og í einingunni ml/mín./1,73 m² fyrir ungbörn og börn yngri en 13 ára. Eftirfarandi skammtaaðlögun er ráðlögð:

Tafla 1: Ráðlögð skammtaaðlögun hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri með skerta nýrnastarfsemi við meðferð á herpes simplex- eða varicella zoster-sýkingum

Kreatínínúthreinsun	Skammtur við herpes simplex- eða varicella zoster-sýkingum	Skammtur við heilabólgu af völdum herpes simplex eða fyrir ónæmisbælda sjúklinga með varicella zoster-sýkingar
25 – 50 ml/mín.	5 mg/kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti	10 mg/kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti
10 – 25 ml/mín.	5 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti	10 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti
0 – 10 ml/mín.	2,5 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti	5 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti
Sjúklingar í blóðskilun	2,5 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti eftir blóðskilun	5 mg/kg líkamsþyngdar á 24 klst. fresti eftir blóðskilun

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 50 ml/mín. eða meiri.

Tafla 2: Ráðlögð skammtaaðlögun hjá nýburum, ungbörnum og börnum að 12 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi við meðferð á herpes simplex- og varicella zoster-sýkingum

Kreatínínúthreinsun	Skammtur við herpes simplex- eða varicella zoster-sýkingum	Skammtur við heilabólgu af völdum herpes simplex eða fyrir ónæmisbælda sjúklinga með varicella zoster-sýkinga
25 – 50 ml/mín./1,73 m ²	10 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring	20 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring
10 – 25 ml/mín./1,73 m ²	5 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring	10 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring
0 – 10 ml/mín./1,73 m ²	2,5 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring	5 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring
Sjúklingar í blóðskilun	2,5 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring eftir blóðskilun	5 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á sólarhring eftir blóðskilun

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 50 ml/mín. eða meiri.

Hjá sjúklingum með offitu sem fá aciclovir í bláæð miðað við raunþyngd getur þétni lyfsins í plasma verið aukin (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf). Íhuga á að minnka skammta hjá sjúklingum með offitu, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá öldruðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir acicloviri eða valacicloviri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skammta í bláæð á eingöngu að gefa með innrennsli á einni klukkustund til að koma í veg fyrir að aciclovir falli út í nýrum. Ekki má gefa lyfið með hraðri inndælingu eða sem stakan skammt (bolus). Úthreinsun aciclovirs fer fram um nýru, því þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá öldruðum sjúklingum, sem eru í aukinni hættu á skertri nýrnastarfsemi, á alltaf að minnka skammtinn ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.2). Þessir sjúklingahópar eru í aukinni hættu á að fá aukaverkanir á taugakerfi og því á að fylgjast vel með vísbendingum um slíkar aukaverkanir. Í tilvikum þar sem greint hefur verið frá slíkum aukaverkunum hafa þær almennt gengið til baka og horfið alveg þegar meðferð með Aciclovir Accord var hætt (sjá kafla 4.8).

Viðhalda skal nægilegri vökvagjöf hjá sjúklingum sem fá meðferð með Aciclovir Accord. Einnig skal gæta sérstaklega að nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af Aciclovir Accord, t.d við herpes-heilabólgu, einkum og sér í lagi þegar um vökvaskort eða skerta nýrnastarfsemi er að ræða.

Hættan á skerðingu á nýrnastarfsemi eykst við samhliða notkun annarra lyfja sem hafa eiturveðkanir á nýru. Gæta skal varúðar þegar aciclovir er gefið í æð ásamt öðrum lyfjum sem hafa eiturveðkanir á nýru.

Langvarandi eða endurtekin meðferð með acicloviri hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum getur leitt til þess að það veljast úr veirustofnar með skert næmi sem svara ekki lengur meðferð með acicloviri (sjá kafla 5.1).

Lyfið inniheldur 26,7 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 1,41% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO), 53,4 mg af natríum í hverju 20 ml hettuglasi sem jafngildir 2,82% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og 106,8 mg af natríum í hverju 40 ml hettuglasi sem jafngildir 5,65% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Aciclovir útskilst fyrst og fremst óbreytt í þvagi með virkri seytingu í nýrnapíplum. Lyf sem gefin eru samhliða og keppa um þessa útskilnaðarleið geta aukið plasmabéttni aciclovirs. Probenesid og cimetidin auka AUC aciclovirs á þennan hátt og draga úr úthreinsun aciclovirs um nýrun. Þó er aðlögun skammta ekki nauðsynleg vegna þess hve breiður lækningalegur stuðull aciclovirs er.

Hjá sjúklingum sem fá aciclovir í bláæð, skal gæta varúðar við samhliðagjöf lyfja sem keppa við aciclovir um brotthvarf, vegna mögulegrar hækkunar á plasmabéttni annars eða beggja lyfjanna eða umbrotsefna þeirra. Hækkun á AUC-gildi aciclovirs í blóði og óvirks umbrotsefnis mycofenolatmofetils, ónæmisbælandi lyfs sem er notað hjá sjúklingum sem hafa fengið líffæraígræðslu, hefur átt sér stað þegar lyfin eru gefin samhliða.

Ef **litíum** er notað samhliða stórum skammti af acicloviri í bláæð þarf að fylgjast náið með þéttu litíums í sermi vegna hættu á litíumeitrun.

Einnig skal gæta varúðar (með eftirliti með breytingum á nýrnastarfsemi) ef aciclovir er gefið í bláæð samhliða lyfjum sem hafa áhrif á aðra lífeðlisfræðilega þætti í nýrum (t.d. ciclosporini og takrolimus).

Rannsókn sem gerð var hjá fimm karlkyns sjúklingum gefur til kynna að AUC fyrir **teofyllin**, sem tekið er inn samhliða acicloviri, aukist um u.þ.b. 50%. Ráðlagt er að mæla þéttu teofyllins í plasma við samhliðanotkun aciclovirs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif aciclovirs á frjósemi hjá mönnum.

Í rannsókn á 20 karlkyns sjúklingum með eðlilegan fjölda sæðfrumna, hafði gjöf aciclovirs til inntöku í skömmtum allt að 1 g á dag í allt að sex mánuði ekki klínískt marktæk áhrif á fjölda, hreyfigetu eða byggingu sæðfrumna (sjá kafla 5.2).

Meðganga

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum um notkun aciclovirs í bláæð á meðgöngu.

Upplýsingar um notkun um munn fyrir mikinn fjölda meðgangna sýna hvorki skaðleg áhrif aciclovirs á meðgöngu né á heilbrigði fósturs/nýburans. Upplýsingar úr dýrarannsknum hafa sýnt eiturveðkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt en er líklega lítil. Eftir því sem best er vitað stafar engin hættu af notkun aciclovirs í skamman tíma ef um er að ræða ábendingu af alvarlegum toga. Eingöngu á að íhuga notkun aciclovirs á meðgöngu ef ávinningur fyrir móðurina er meiri en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Aciclovir skilst út í brjóstamjólk í takmörkuðu magni. Hámarks magn sem ungbarnið getur fengið með brjóstamjólkinni er aðeins lítill hluti af leyfilegum skammti fyrir ungbörn. Því er ekkert sem mælir gegn brjóstagjöf við meðferð í skamman tíma. Mælt er með því að gera hlé á brjóstagjöf við langtímanotkun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aciclovir til notkunar í bláæð er almennt notað hjá sjúklingum sem liggja inni á sjúkrahúsi og því eiga upplýsingar um áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla almennt ekki við. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Tíðniflokkun neðangreindra aukaverkana er byggð á mati. Í flestum tilvikum voru viðeigandi upplýsingar til að meta tíðni ekki fáanlegar. Að auki getur tíðni aukaverkana verið breytileg eftir því um hvaða ábendingu er að ræða.

Tíðni aukaverkana hefur verið flokkuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar:

Sjaldgæfar: lækkun á blóðkornagildum (blóðleysi, blóðflagnafæð og hvítkornafæð).

Ónæmiskerfi:

Koma örsjaldan fyrir: bráðaofnæmi.

Geðræn vandamál:

Koma örsjaldan fyrir: höfuðverkur, sundl, æsingur, rugl, skjálfti, ósamhæfðar hreyfingar, tormæli, ofskynjanir, geðrofseinkenni, krampar, svefndrungi, heilakvilli, dá.

Ofangreindar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka og koma helst fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða aðra undirliggjandi þætti (sjá kafla 4.4).

Æðar:

Algengar: bláæðabólga.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Koma örsjaldan fyrir: mæði.

Meltingarfæri:

Algengar: ógleði, uppköst.

Koma örsjaldan fyrir: niðurgangur, kviðverkir.

Lifur og gall:

Algengar: afturkræf hækkun á lifrarensímum.

Koma örsjaldan fyrir: afturkræf hækkun á bílírúbíni, gula, lifrabólga.

Húð og undirhúð:

Algengar: kláði, ofsakláði, útbrot (þ.m.t. ljósnæmi).

Koma örsjaldan fyrir: ofnæmisbjúgur.

Nýru og þvagfæri:

Algengar: hækkað þvagfæni og kreatínín í blóði.

Skyndileg hækkun á þvagefni og kreatíníni í blóði er talin tengjast gildum fyrir hámarksþéttni í plasma og vökvaástandi sjúklings. Til að komast hjá þessum áhrifum skal ekki gefa lyfið sem stakan skammt (bolus) heldur með hægu innrennsli á einni klukkustund.

Koma örsjaldan fyrir: skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun, nýrnaverkir.

Gæta þarf að því að sjúklingur fái nægan vökva. Skerðing á nýrnastarfsemi gengur yfirleitt fljótt til baka þegar bætt er úr vökvaástandi sjúklings og/eða þegar skammtur er minnkaður eða lyfjagjöf hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þó ástandið þróast yfir í bráða nýrnabilun.

Nýrnaverkir geta tengst nýrnabilun og kristallamigu.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Koma örsjaldan fyrir: þreyta, hiti, staðbundin bólgusvörun.

Alvarleg staðbundin bólguviðbrögð, sem stundum leiða af sér húðskemmdir, hafa átt sér stað þegar aciclovir hefur í ógáti verið gefið í utanfrumuvef.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtn

Ofskömmtn aciclovirs í bláæð hefur valdið hækkun á sermisþéttni kreatíníns og gildum þvagefnis í blóði, sem síðan hefur leitt til nýrnabilunar. Áhrifum á taugakerfi hefur verið lýst í tengslum við ofskömmtn, þ. á m. eru rugl, ofskynjanir, uppnám, krampar og dá.

Fylgjast skal náið með því hvort fram komi eitrunareinkenni hjá sjúklingum. Blóðskilun eykur útskilnað aciclovirs úr blóði verulega og er því möguleg meðferð þegar um ofskömmtn með lyfinu er að ræða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf með beina verkun á veirur, nukleósíð og nukleótíð að undanskildum bakritahemlum, ATC-flokkur: J05AB01.

Verkunarháttur

Aciclovir er efnafræðilega framleidd þúrinnukleósíðahliðstæða sem hefur hamlandi verkun *in vitro* og *in vivo* gegn herpesveirum hjá mönnum, þ. á m. herpes simplex-veirum (HSV) af gerð 1 og 2 og varicella zoster-veiru (VZV), Epstein Barr-veiru (EBV) og cytómegalóveiru (CMV). Í frumurækt hefur aciclovir mesta veiruhamlandi verkun gegn HSV-1 og síðan (í eftirfarandi röð samkvæmt minnkandi sóttæmi) gegn HSV-2, VZV, EBV og CMV.

Hamlandi verkun aciclovirs gegn HSV-1, HSV-2, VZV og EBV er mjög sértæk. Ensímið týmidínkínasi (TK) í heilbrigðum ósýktum frumum notar aciclovir ekki á virkan hátt sem hvarfefni. Eiturverkanir á hýsilfrumur manna eru því litlar. Týmidínkínasi, táknaður af HSV, VZV og EBV, umbreytir hins vegar acicloviri yfir í aciclovirmónófósfat, nukleósíðahliðstæðu, sem er umbreytt áfram í tvífosfat og að lokum í þrífosfat, af ensímum í frumunni. Aciclovirþrífosfat hefur áhrif á DNA-fjölliðunarensím veirunnar og kemur þannig í veg fyrir fjölföldun veirunnar þar sem það leiðir til þess að myndun keðjunnar stöðvast um leið og það er tekið inn í veiru-DNA.

Verkunarháttur ónæmis

Ónæmi stafar venjulega af svipgerð sem skortir týmídínkínasa. Hinsvegar hefur einnig verið greint frá breytingum á týmídínkínasa veirunnar eða DNA-fjölliðunarensímum veirunnar.

Næmi

Langvarandi eða endurtekin meðferð með acicloviri hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum getur leitt til þess að það veljast úr stofnar með skert næmi fyrir acicloviri sem svara ekki lengur meðferð með acicloviri. Útsetning herpes simplex-veira *in vitro* fyrir acicloviri getur einnig leitt til þess að fram koma stofnar með minna næmi. Sambandið á milli næmis HSV-stofna *in vitro* og klínískrar svörunar við meðferð með acicloviri er ekki að fullu ljóst.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá fullorðnum var meðalgildi hámarksþéttni í plasma við jafnvægi (C_{ssmax}) eftir einnar klukkustundar innrennsli af 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg og 15 mg/kg 22,7 míkromól (5,1 míkrog/ml), 43,6 míkromól (9,8 míkrog/ml), 92 míkromól (20,7 míkrog/ml) og 105 míkromól (23,6 míkrog/ml), talið upp í sömu röð. Samsvarandi lágmarksþéttni (C_{ssmin}) 7 klukkustundum síðar var 2,2 míkromól (0,5 míkrog/ml), 3,1 míkromól (0,7 míkrog/ml), 10,2 míkromól (2,3 míkrog/ml) og 8,8 míkromól (2,0 míkrog/ml), talið upp í sömu röð. Hjá börnum eldri en 1 árs voru gildi fyrir hámarksþéttni (C_{ssmax}) og lágmarksþéttni (C_{ssmin}) svipuð þegar gefinn var 250 mg/m² skammtur í stað 5 mg/kg skammts og 500 mg/m² skammtur í stað 10 mg/kg skammts. Hjá nýburum (0 til 3 mánaða), sem fengu 10 mg/kg skammta með innrennsli á einni klukkustund með 8 klukkustunda millibili, var C_{ssmax} 61,2 míkromól (13,8 míkrog/ml) og C_{ssmin} 10,1 míkromól (2,3 míkrog/ml). Hjá öðrum hópi nýbura, sem fékk 15 mg/kg á 8 klukkustunda fresti, sást hér um bil skammtaháð aukning þar sem C_{max} var 83,5 míkromól (18,8 míkrog/ml) og C_{min} var 14,1 míkromól (3,2 míkrog/ml).

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmálið er 26 l sem gefur til kynna dreifingu aciclovirs í heildarmagni vökva í líkamanum. Áætlað dreifingarrúmmál eftir inntöku ($V_{d/F}$) er á bilinu 2,3 til 17,8 l/kg. Próteinbinding í plasma er tiltölulega lítil (9 til 33%) og milliverkana við önnur lyf vegna keppni um bindiset er því ekki að vænta. Gildi aciclovirs í heila- og mænuvökva er u.þ.b. 50% af þeim gildum sem er í plasma við jafnvægi.

Umbrot

Aciclovir skilst að mestu leyti út óbreytt um nýru. Eina þekkta umbrotsefni aciclovirs sem skilst út með þvagi er 9-karboxýmetoxýmetýlgúanín en það svarar til um 10-15% af skammtinum sem skilst út með þvagi.

Brotthvarf

Hjá fullorðnum með eðlilega nýrnastarfsemi er helmingunartími aciclovirs u.þ.b. 2,9 klst. Eftir lyfjagjöf í bláæð skilst lyfið að mestu leyti út óbreytt um nýru. Nýrnaúthreinsun aciclovirs er töluvert meiri en kreatínínúthreinsun, sem bendir til þess að pípuseyting ásamt gaukulsíun stuðli að úthreinsun lyfsins. Eina þekkta umbrotsefni aciclovirs er 9-karboxýmetoxýmetýlgúanín og það svarar til um 10-15% af skammtinum sem skilst út með þvagi.

Hjá nýburum (0 til 3 mánaða) sem fengu 10 mg/kg af acicloviri var helmingunartími í plasma 3,8 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá öldruðum minnkar heildarúthreinsun með aldri og tengist minnkun á kreatínínúthreinsun, hins vegar breytist lokahelmingunartími lítið.

Hjá sjúklingum með langvarandi nýrnabilun var lokahelmingunartími aciclovirs 19,5 klst.

Meðalhelmingunartími aciclovirs þegar um blóðskilun var að ræða var 5,7 klst. Plasmagildi aciclovirs lækkuðu um u.þ.b. 60% meðan á blóðskilun stóð.

Hjá sjúklingum með offitu sem fengu skammta af acicloviri í bláæð byggt á heildarlíkamsþyngd var hámarksþéttni hærri en hjá sjúklingum í eðlilegri líkamsþyngd sem fengu skammta byggða á heildarlíkamsþyngd. Hjá sjúklingum með lífshættulega offitu (n=7) sem fengu skammta af acicloviri í bláæð byggt á kjörþyngd í stað heildarlíkamsþyngdar var hámarksþéttni aftur á móti 29,3% lægri en hjá sjúklingum í eðlilegri líkamsþyngd sem fengu skammta byggða á heildarlíkamsþyngd. Ekki er þekkt hvaða afleiðingar lægri hámarksþéttni hefur með tilliti til verkunar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytandi áhrif:

Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna á stökkbreytandi áhrifum benda til þess að aciclovir hafi ekki eiturverkanir á erfðafni hjá mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif:

Aciclovir reyndist ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum á rottum og músum.

Vanskapanir:

Altæk gjöf aciclovirs, í alþjóðlega viðurkenndum staðalprófum, hafði ekki eiturverkanir á fóstur og olli ekki vansköpunum hjá kaninum, rottum og músum.

Í einni óstaðlaðri rannsókn á rottum, kom fram vansköpun á fóstur, en aðeins eftir svo stóra skammta undir húð að fram komu eituráhrif á móður. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óljós.

Frjósemi:

Tilkynnt hefur verið um skaðleg áhrif (sem ganga að miklu leyti til baka) á myndun sáðfrumna í tengslum við almennar eiturverkanir hjá rottum og hundum, einungis við skammta aciclovirs sem eru miklu stærri en meðferðarskammtar. Rannsóknir á acicloviri (til inntöku) sem gerðar voru á tveimur kynslóðum músa sýndu ekki fram á nein áhrif á frjósemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Saltsýra, óþynnt (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

Eftir þynningu: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við stofuhita (20-25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax, ber notandi ábyrgð á geymslutíma og aðstæðum fyrir notkun. Ef þynning fer fram við stýrða og gildaða smitgát má geyma lyfið í að hámarki 24 klst. við stofuhita, við lægri hita en 25°C.

Varúð: Geymslupól við notkun eftir þynningu lyfsins er frábrugðið öðrum svipuðum lyfjum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

10, 20 eða 50 ml glær hettuglös úr gleri (fyllt upp með 10, 20 og 40 ml hvert um sig), með gúmmítappa og afrífanlegu álinnsigli.
Lyfið kemur í pakkningastærðum með 1 hettuglasi, 5 hettuglösum eða 10 hettuglösum í hverjum pakka.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Einungis einnota. Farga skal ónotaðri lausn. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ákvarða skal viðeigandi fjölda og styrkleika hettuglasa sem notuð eru út frá reiknuðum skammti.

Lyfjagjöf:

Gefa á viðeigandi skammt aciclovirs með hægu innrennslis í bláæð á einni klukkustund. Aciclovir Accord má gefa með innrennslisdælu með hraðastillingu.

Einnig er hægt að þynna Aciclovir Accord áfram þar til styrkur aciclovirs er að hámarki 5 mg/ml (0,5% w/v) og gefa með innrennslis.

Bætið því rúmmáli af Aciclovir Accord sem nota skal, í þann innrennslisvökva sem valinn hefur verið, samkvæmt ráðleggingum hér á eftir og hristið vel til að tryggja fullnægjandi blöndun.

Fyrir börn og nýbura, þar sem æskilegt er að halda magni innrennslisvökva í lágmarki, er mælt með því að þynningin byggi á því að 4 ml af lausn (100 mg af acicloviri) sé bætt í 20 ml af innrennslisvökva.

Fyrir fullorðna er mælt með því að nota poka sem innihalda 100 ml af innrennslisvökva, jafnvel þó að styrkur aciclovirs verði mun minni en 0,5% w/v. Þannig má nota einn 100 ml poka til innrennslis fyrir skammta á bilinu 250 mg til 500 mg af acicloviri (10 og 20 ml af lausn) en fyrir skammta á bilinu 500 mg til 1000 mg þarf tvo poka.

Þegar þynning fer fram í samræmi við ráðleggingar, er vitað að aciclovir er samrýmanlegt eftirfarandi innrennslisvökvum og stöðug í allt að 24 klst. við stofuhita (við lágri hita en 25°C):

Natríumklóríð lausn fyrir stungulyf (0,45% w/v eða 0,9% w/v)
Natríumklóríð (0,18% w/v) og glúkósi (4% w/v) lausn fyrir stungulyf
Natríumklóríð (0,45% w/v) og glúkósi (2,5% w/v) lausn fyrir stungulyf
Natríumlaktat innrennslislyf (Hartmannslausn).

Þegar þynnt er samkvæmt ofangreindu fer styrkur aciclovirs ekki yfir 0,5% w/v.

Engin rotvarnarefni eru til staðar og því skal lyfið leyst upp og þynnt með smitgát, rétt fyrir notkun og allri afgangslausn fargað.

Ef lausnin er skýjuð eða kristallar myndast í henni áður en hún er gefin eða meðan á gjöf stendur, skal lausninni fargað.

Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika með sprautum úr pólýprópýleni (PP), innrennslisettum sem ekki eru úr pólývínýlklóríði (PVC) og innrennslispokum sem ekki eru úr pólývínýlklóríði (PVC).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/25/064/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. júní 2025.