

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Orion 200 mg tabletter
Aciclovir Orion 400 mg tabletter
Aciclovir Orion 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 200, 400 eller 800 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Aciclovir Orion 200 mg tabletter

Vit, rund, bikonvex tablett med en diameter på 9 mm, märkt med "200" på ena sidan.

Aciclovir Orion 400 mg tabletter

Vit, rund, bikonvex tablett med en diameter på 11 mm.

Aciclovir Orion 800 mg tabletter

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan, 19,3 mm lång och 10,5 mm bred.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av infektioner i hud och slemhinnor orsakade av *Herpes simplex*-virus, inklusive initial och återkommande genital herpes (exklusive neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Suppressiv (förebyggande) behandling av återkommande *Herpes simplex*-infektioner hos immunkompetenta patienter. Profylax mot *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Behandling av bältros (*Herpes zoster*).

Behandling av vattkoppor (*Varicella zoster*- infektioner) hos vuxna och barn, som anses riskutsatta tex på grund av annan underliggande sjukdom.

Profylax mot *Herpes simplex*-, *Herpes zoster*- och cytomegalovirus- infektioner hos benmärghstransplanterade patienter (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av *Herpes simplex*- infektioner:

200 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingstiden är 5 dagar men kan vid svåra initiala infektioner förlängas.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption kan dosen dubblas till 400 mg eller alternativt kan intravenös behandling övervägas.

Behandlingen bör påbörjas så fort som möjligt efter att infektionen brutit ut, vid återkommande infektioner redan i prodromalstadiet eller vid debut av första lesionen.

Suppressiv behandling av *Herpes simplex*- infektioner hos immunkompetenta patienter:

Suppressiv profylax bör initieras hos patienter med en historia av flera laboratoriebekräftade *Herpes simplex*- infektioner per år.

200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme (under den vakna delen av dygnet), eller 400 mg 2 gånger dagligen, cirka var 12:e timme. Nedtrappning till 200 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme eller även 200 mg 2 gånger dagligen var 12:e timme kan visa sig vara effektiv. Vid en daglig dos på 800 mg aciklovir kan vissa patienter få genombrottsinfektion. Uppehåll i behandlingen bör göras med 6-12 månaders mellanrum för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

Profylax mot *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar:

200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption kan dosen dubblas (400 mg 4 gånger dagligen) eller alternativt kan intravenös behandling övervägas.

Behandlingens längd vid profylaktisk administrering bestäms utifrån längden på riskperioden.

Behandling av bältros (*Herpes zoster*) och vattkoppor (*Varicella zoster*):

800 mg 5 gånger dagligen (cirka var 4:e timme) i 7 dagar.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption bör intravenös behandling övervägas.

Behandlingen bör påbörjas så fort som möjligt efter att infektionen brutit ut: Bäst resultat fås om behandlingen av *Herpes zoster* påbörjas så fort som möjlig efter eksemdebut. Behandling av vattkoppor hos immunkompetenta patienter bör påbörjas inom 24 timmar efter eksemdebut.

Aciklovir Orion är inte lämplig som profylax mot varicella hos friska patienter.

Profylax mot *Herpes simplex*-, *Herpes zoster*- och cytomegalovirusinfektioner till patienter med starkt nedsatt immunförsvar och benmärgstransplanterade patienter:

800 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme. Till benmärgstransplanterade patienter ges normalt aciklovir intravenöst i ungefär en månad, innan oral behandling påbörjas. Behandlingstiden bör uppgå till ungefär 6 månader för benmärgstransplanterade patienter.

I kliniska studier behandlades patienter med avancerad HIV under 12 månader, men patienter kan också ha nytta av en ännu längre behandlingstid.

Pediatrisk population

Behandling av *Herpes simplex*- infektioner hos immunkompetenta barn

Barn 3 mån-2 år: 100 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5 dagar. Barn > 2 år: 200 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5 dagar.

Profylax mot *Herpes simplex*-infektioner till barn med nedsatt immunförsvar:

Barn 3 mån-2 år: 100 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Barn > 2 år: 200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Behandling av vattkoppor (*Varicella Zoster*):

> 6 år	800 mg aciklovir 4 gånger dagligen
2-6 år	400 mg aciklovir 4 gånger dagligen
< 2 år	200 mg aciklovir 4 gånger dagligen

Behandlingstiden är 5 dagar.

Doseringen kan beräknas mer noggrant enligt följande: 20 mg aciklovir/kg kroppsvikt (överskrid inte 800 mg aciklovir per individuell dos) aciklovir 4 gånger dagligen. En flytande formulering av aciklovir kan vara mer lämplig för små barn.

Intravenös behandling rekommenderas vid behandling av *Varicella zoster*- infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar.

Äldre

Försiktighet rekommenderas vid dosering till äldre p g a risken för nedsatt njurfunktion (se avsnittet Dosering vid nedsatt njurfunktion nedan). En adekvat hydrering av äldre personer som behandlas med höga orala doser av aciklovir bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Vid behandling av *Herpes simplex*-nfektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 200 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/minut) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme vid behandling av vattkoppor. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 10 och 25 ml/minut) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme för samma infektion.

Administreringssätt

Oral administrering.

Aciklovir Orion tabletterna ska sväljas hela med lite vatten. Säkerställ adekvat hydrering hos patienter som behandlas med höga doser aciklovir.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering av patienterna bör upprätthållas, särskilt vid behandling med höga doser.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid användning av andra nefrotoxiska läkemedel.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre personer

Aciklovir elimineras genom njurclearance, därför måste dosen justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det är troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och därför ska behovet av dosjustering övervägas i denna patientgrupp. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för att utveckla neurologiska och psykiska biverkningar, därför ska dessa patientgrupper övervakas noga med avseende på dessa biverkningar. I de fall som rapporterats, var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid upphörande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepade behandling med aciklovir till patienter med nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av virusstammar med minskad känslighet och som därmed inte svarar på fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data från kliniska prövningar är otillräckliga för att kunna fastslå att behandling med aciklovir minskar incidensen av komplikationer associerat till vattkoppor hos immunokompetenta patienter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras primärt oförändrat i urinen via aktiv renal tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt som aciklovir och som konkurrerar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir.

Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och minskar renalt clearance av aciklovir. Vid samtidig behandling med aciklovir och mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används av patienter som genomgått transplantation, ses liknande ökning i plasma AUC av såväl aciklovir som den icke aktiva metaboliten av mykofenolatmofetil. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

En experimentell studie 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om de potentiella fördelarna överväger eventuella okända risker.

I en registerstudie av gravida som gjordes efter marknads godkännandet 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 för att kunna fastställa ett samband. Den kliniska relevansen av resultaten från de prekliniska studier är osäker (se avsnitt 5.3).

Amning

Efter perorala doser på 200 mg 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjolk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns risk för att barnet kan komma att

exponeras för aciklovirkoncentrationer upp till 0,3 mg/kg/dygn. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ska administreras till en ammande kvinna.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av aciklovir hos fertila kvinnor. Ingen påverkan på antal spermier, motilitet eller morfologi framkom i en studie på 20 manliga patienter med normalt antal spermier efter 6 månaders daglig behandling med upp till 1 g aciklovir. Se prekliniska studie i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten kliniska status samt biverkningsprofilen för aciklovir ska tas i beaktande när patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner bedöms. Inga studier har utförts med aciklovir vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner. Dessutom kan eventuellt skadliga effekter på sådana aktiviteter inte förutspås utifrån den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som biverkningarna nedan är presenterade inom är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns inte lämpliga data för att kunna uppskatta frekvensen tillgängliga. Dessutom kan frekvensen för biverkningarna variera beroende på indikation.

Följande konvention har använts för att klassificera biverkningarna med avseende på frekvens: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet				Anemi, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaxi	
Psykiska störningar*)				Hallucinationer, psykotiska symtom
Centrala och perifera nervsystemet*)	Huvudvärk, yrsel			Agitation, konfusion, tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor			
Lever och gallvägar			Övergående stegring av serumbilirubin och leverenzymvärden	Hepatit, gulsot

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)	Urtikaria, ökat diffust håravfall**)	Angioödem	
Njurar och urinvägar			Ökning av serumurea och serumkreatinin	Akut njursvikt, njursmäta. Njursmärtan kan vara förknippad med njursvikt och kristalluri.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, feber			

*) Ovanstående biverkningar är i regel reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

**) Det ökade diffusa håravfallet har förknippats med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel, samband med behandlingen med aciklovir har inte kunnat fastställas.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter som har fått i sig en överdos upp till 20 g aciklovir, som engångsdos, har vanligen inte fått någon toxisk effekt. Upprepad oavsiktlig överdosering av oral aciklovir under flera dagar har sammankopplats med biverkningar från magtarmkanalen (såsom illamående och kräkningar) och neurologiska biverkningar (huvudvärk och förvirring).

Överdoser av intravenös aciklovir har resulterat i ökning av serumkreatinin, uremi och påföljande njursvikt. Neurologiska biverkningar som innefattar förvirring, hallucinationer, agitation, kramper och koma har observerats i samband med intravenös överdosering.

Behandling

Patienten skall noggrant observeras efter tecken på toxicitet. Hemodialys ökar kraftigt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett alternativ vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider.
ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en syntetisk purinukleosidanalog som *in vitro* och *in vivo* har en antiviral effekt mot humana herpesvirus, inklusive *Herpes simplex*-virus (HSV) typ I och II och *Varicella zoster*-virus

(VZV). Den antivirala effekten av aciklovir mot HSV I och HSV II och VZV är mycket selektiv. Hos normala, icke infekterade celler används inte aciklovir effektivt som substrat av enzymet tymidinkinas (TK), vilket gör att toxiciteten för däggdjursceller är låg. Däremot omvandlas aciklovir till aciklovirmonofosfat, en nukleosid analog, av HSV- och VZV- specifikt tymidinkinas. Aciklovirmonofosfat omvandlas sedan ytterligare till aciklovirdifosfatet, och sedan till aciklovirtrifosfat. Aciklovirtrifosfat stör aktiviteten hos viralt DNA-polymeras och hämmar replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras in i det virala DNAs vilket resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan.

Hos allvarligt immunförsvagade patienter kan en långvarig eller upprepade behandling med aciklovir leda till en grupp av virusstammar med reducerad känslighet. Som en följd av detta svarar dessa patienter inte längre på aciklovirbehandling. De flesta av de kliniska isolat med minskad känslighet har haft relativt bristfälligt viralt TK, men isolat med förändrat viralt TK eller viralt DNA-polymeras har också rapporterats. HSV- isolat som exponerats för aciklovir *in vitro* kan också leda till tillväxt av mindre känsliga stammar. Förhållandet mellan *in vitro*-bestämd känslighet för HSV-isolat och kliniskt svar på behandling med aciklovir är inte känt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas delvis från magtarmkanalen. Aciklovir uppvisar icke-linjär farmakokinetik, och biotillgängligheten minskar med stigande doser på mellan 200 mg till 800 mg. 200 mg aciklovir givet var 4:e timme ger steady-state koncentrationer i plasma på maximum ($C_{SS, \max}$) 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) respektive minimum ($C_{SS, \min}$) 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Motsvarande $C_{SS, \max}$ - och $C_{SS, \min}$ -värden efter 400 mg var 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) respektive 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) och för 800 mg, 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respektive 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Hos vuxna patienter är halveringstiden efter administrering av intravenöst aciklovir ca 2,9 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras oförändrat av njurarna. Eftersom den renala utsöndringen av aciklovir överstiger kreatinin-clearance sker sannolikt eliminationen både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. 9-karboximetoximetyl-guanin är den enda signifikanta metaboliten av aciklovir och står för 10-15% av den dos som utsöndras i urinen. När aciklovir ges en timme efter 1 gram probenecid förlängs den terminala halveringstiden och arean under plasmakoncentrationstidskurvan med 18 respektive 40%.

Hos vuxna, var de maximala steady-state koncentrationerna ($C_{SS, \max}$) i plasma efter en timmes infusion på 2,5 mg/kg, 5 mg/kg och 10 mg/kg; 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) respektive 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Motsvarande minimum koncentrationer ($C_{SS, \min}$) 7 timmar senare var 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) respektive 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Hos barn över 1 år sågs liknande medelvärden av maximal ($C_{SS, \max}$) och minimum ($C_{SS, \min}$) koncentrationer då en dos på 250 mg/m² användes istället för 5 mg/kg och en dos på 500 mg/m² användes istället för 10 mg/kg. Hos nyfödda barn och spädbarn (0-3 månader) som fick 10 mg/kg under en timmes infusion var 8:e timme, uppgick $C_{SS, \max}$ till 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) och $C_{SS, \min}$ till 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Hos dessa patienter var halveringstiden i plasma 3,8 timmar. Hos en grupp nyfödda som behandlades med 15 mg/kg var 8:e timme påvisades ungefärlig dosproportionell ökning, med ett $C_{\max}$ på 83,5 mikromol (18,8 mikrogram/ml) och $C_{\min}$ för 14,1 mikromol (3,2 mikrogram/ml). Hos äldre sjunker total clearance med ökande ålder, associerat med minskning i kreatininclearance. Endast en liten förändring sker av halveringstiden i plasma.

Vid kronisk njursvikt var den genomsnittliga halveringstiden 19,5 timmar. Halveringstiden under hemodialys är 5,7 timmar (medelvärde). Plasmanivåer av aciklovir sjönk ca 60 % under hemodialys.

Nivåer i cerebrospinalvätskan är ca 50 % av motsvarande nivåer i plasma. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9-33 %) och läkemedelsinteraktioner pga. konkurrens av bindningsstället förväntas inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Resultaten från ett brett spektrum av mutagenicitetstester in vitro och in vivo tyder på att aciclovir inte utgör en genetisk risk för människor.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råtta och mus visade ingen carcinogen potential hos aciklovir.

Teratogenicitet

Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester visade inte på embryotoxiska eller teratogena effekter hos råttor, kaniner eller möss.

I ett icke-standardtest på råtta sågs inga effekter på fetus förutom vid höga för moderdjuret toxiska doser. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte klarlagd.

Fertilitet

I stor utsträckning har reversibla biverkningar på spermatogenes och generell toxicitet rapporterats för råtta och hund, dock endast i doser av aciklovir som överskred de rekommenderade. I två-generationsstudie på mus upptäcktes inte någon effekt på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin, cellulosa
Povidon
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC blister.

200 mg: 25 tabletter
400 mg: 56 och 70 tabletter
800 mg: 35 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 56460
400 mg: 56461
800 mg: 56462

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-02-12
Datum för förnyat godkännande: 2023-01-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-04