

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir SUN 200 mg tabletter
Aciclovir SUN 400 mg tabletter
Aciclovir SUN 800 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg, 400 mg respektive 800 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit, kapselformad, bikonvex, odragerad tablett märkt "200", "400" respektive "800" på ena sidan och "ACV" på andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska Indikationer

Behandling av patienter med infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplexvirus, inklusive initial och återkommande genital herpes (exklusive neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Suppressiv (förebyggande) behandling av återkommande herpes simplexinfektioner hos immunkompetenta patienter.

Profylax mot herpes simplexinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Behandling av varicella (vattkoppor) och herpes zoster (bältros) infektioner.

4.2 Dosering och Administreringsätt

Dosering

Dosering hos vuxna

Behandling av herpes simplexinfektioner:

200 mg aciklovir 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 simplexinfektioner hos immunkompetenta patienter:

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

Många patienter kan lämpligen behandlas med 400 mg aciklovir 2 gånger dagligen, cirka var 12:e timme.

Nedtrappning till 200 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme eller 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.

Upphåll i behandlingen bör göras med 6-12 månaders mellanrum för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

Profylax mot herpes simplexinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar:

200 mg aciklovir 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 till 400 mg eller alternativt kan intravenös behandling övervägas.

Behandlingens längd vid profylaktisk administrering bestäms utifrån längden på riskperioden.

Behandling av varicella och herpes zosterinfektioner: 800 mg aciklovir 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet, under 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: Bästa 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 att eksemdebut.

Pediatrisk population

Behandling av herpes simplexinfektioner och profylax mot herpes simplexinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar:

Vuxendos kan ges till barn över två år.

Halva vuxendosen kan ges till barn under två år

För behandling av neonatal herpesvirusinfektion rekommenderas intravenös aciklovir.

Behandling av varicellainfektion:

6 år och äldre: 800 mg aciklovir 4 gånger dagligen

2-5 år: 400 mg aciklovir 4 gånger dagligen

Under 2 år: 200 mg aciklovir 4 gånger dagligen
Behandlingstiden är 5 dagar.

Doseringen kan beräknas mer noggrant enligt följande: 20 mg/kg kroppsvikt (överskrid inte 800 mg) aciklovir 4 gånger dagligen.

Data för suppressiv behandling av herpes simplexinfektioner och för behandling av herpes zosterinfektioner hos immunkompetenta barn saknas.

Dosering hos äldre personer

En adekvat hydrering av äldre personer som behandlas med höga orala doser av aciklovir bör upprätthållas. Dosreduktion bör beaktas hos äldre personer med nedsatt njurfunktion.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Vid behandling av herpes simplex-infektioner hos patienter med nedsatt njurfunktion kommer de rekommenderade orala doserna inte leda till ackumulering av aciklovir över de nivåer som har fastställts som säkra genom intravenös infusion. Vid behandling av herpes simplexinfektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min) rekommenderas dock en dosjustering till 200 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme vid behandling av en herpes zosterinfektion. 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.

Tabletterna kan lösas i minst 50 ml vatten eller 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, se avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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 Biverkningar).

Långvarig eller upprepad 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 Farmakodynamiska egenskaper).

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

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

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.

Pediatrisk population

Oralt aciklovir bör främst användas vid icke allvarliga HSV-infektioner i hud och slemhinnor hos barn. För behandling av neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn bör aciklovir för infusion användas.

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 glukuroniderade (icke aktiva) metaboliten av mykofenolatmofetil. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

Teofyllin: 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 marknadsgodkännandet av Aciclovir 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. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester gav inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss. I ett icke-standardiserat test på råttor, hade fosterskador observerats, men endast efter så höga subkutana doser att maternal toxicitet produceras. Den kliniska relevansen av dessa fynd är osäker.

Försiktighet bör dock iakttas genom att överväga den eventuella nyttan av behandlingen mot möjliga risker. Resultat från reproduktionstoxikologiska studier finns i avsnitt 5.3.

Amning

Aciklovir passerar över i modersmjölk. Efter perorala doser på 200 mg 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjölk 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 20 patienter efter 6 månaders daglig behandling med 400 till 1000 mg aciklovir.

Se kliniska studier i avsnitt 5.2.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts med Aciclovir 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. Biverkningar som trötthet och yrsel finns rapporterat vilket bör beaktas eftersom detta kan påverka förmågan att köra bil eller handha maskiner.

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: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Anemi, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Agitation, konfusion, hallucinationer, psykotiska symtom

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Mycket sällsynta: Tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma

Biverkningarna uppräknade under ”*Psykiska störningar*” och ”*Centrala och perifera nervsystemet*” är reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion när dosen överskrider den rekommenderade eller hos patienter med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor

Lever och gallvägar

Sällsynta: Övergående stegring av serumbilirubin och leverenzymvärden

Mycket sällsynta: Hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)

Mindre vanliga: Urtikaria, ökat diffust håravfall.

Sällsynta: Angioödem

När det gäller det ökade diffusa håravfallet, en biverkan som har förknippats med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel, har inte något kausalsamband med behandlingen med aciklovir kunnat fastställas.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökning av serumurea och serumkreatinin

Mycket sällsynta: Akut njursvikt, njursmäta (som kan vara förknippad med njursvikt)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet, feber

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 till

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. Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Symtomatisk terapi. Substansen är dialyserbar och

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, ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en acyklisk nukleosid. *In vitro* har substansen efter bioaktivering en specifik antiviral effekt mot herpes simplex I och II samt varicella zoster-virus. Vid peroral behandling av vattkoppor med aciklovir har förkortad sjukdomsduration, minskad utbredning och intensitet av hudlesioner samt reducerad klåda kunnat påvisas. 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 herpesvirusinfektioner. Etablerad latens i ganglier elimineras inte, vilket innebär att aciklovir ej förhindrar eventuella framtida recidiv.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas endast delvis från magtarmkanalen. 200 mg Aciclovir SUN givet oralt 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 $\mu\text{g/ml}$).

Efter en intravenös administrering av aciklovir är halveringstiden för vuxna ca 2,9 timmar. Huvuddelen av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renalt clearance av aciklovir är väsentligt högre än kreatininclearance, vilket tyder på att tubulär sekretion och glomerulär filtration bidrar till renal elimination av substansen. Den enda signifikanta metaboliten är 9-karboxymetoximetylguanin och står för ca 10-15 % av administrerad dos som återfinns i urinen. Om aciklovir ges en timme efter administrering av 1 gram probenecid ökar halveringstiden med 18 % och AUC med 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 aciklovir inte utgör en genetisk risk för människor.

Karcinogenicitet:

Långtidsstudier på råttor 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 råttor 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 råttor 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

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykollat

Pregelatiniserad stärkelse

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumfolie och PVdC-överdragen PVC-film.

Förpackningsstorlek:

200 mg 25 tabletter i tryckpack/kartong, 60 tabletter i tryckpack/kartong och 100 tabletter i tryckpack/kartong

400 mg 56 tabletter i tryckpack/kartong, 60 tabletter i tryckpack/kartong 70 tabletter i tryckpack/kartong och 100 tabletter i tryckpack/kartong

800 mg 35 tabletter i tryckpack/kartong, 60 tabletter i tryckpack/kartong och 100 tabletter i tryckpack/kartong

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktión

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 200 mg: 15272

Tabletter 400 mg: 15273

Tabletter 800 mg: 15274

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-09-24 / 2007-07-17

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-01