

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Sandoz 200 mg, tabletter

Aciclovir Sandoz 400 mg, tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller aciklovir 200 mg eller 400 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat, 35 mg resp. 70 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

200 mg tablett: Vit, rund tablett med brytskåra på den ena sidan.

400 mg tablett: Vit, bikonvex, rund tablett med brytskåra på den ena sidan.

Tabletterna kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Till patienter med normalt immunförsvar

Behandling av svåra infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus.

Suppressiv långtidsbehandling av utvalda fall av svåra, frekvent recidiverande mukokutana genitala herpes simplex-infektioner.

Behandling av vattkoppor hos barn och vuxna, som anses riskutsatta t ex på grund av annan underliggande sjukdom.

Behandling av herpes zoster där ett allvarligt sjukdomsförlopp kan befaras.

Till patienter med nedsatt immunförsvar

Behandling av svåra infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus.

Profylax mot herpes simplex-infektioner hos patienter med starkt nedsatt immunförsvar.

(För behandling av varicella/zoster-infektioner hos dessa patienter bör intravenös behandling med aciclovir övervägas).

Som uppföljande peroral profylax till aciclovir infusionssubstans givet parenteralt i hög dos mot cytomegalovirusrelaterad (CMV) sjukdom till benmärgstransplanterade (BMT) patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Till patienter med normalt immunförsvar

Behandling av svåra infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus

Den första dosen bör tas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, helst redan i prodromalstadiet eller då lesioner börjar uppträda. *Vuxna och barn > 2 år*: 200 mg 5 gånger dagligen. *Barn 3 mån-2 år*: 100 mg 5 gånger dagligen. Dosen ges var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5-10 dagar beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Suppressiv långtidsbehandling av utvalda fall av svåra, frekvent recidiverande mukokutana genitala herpes simplex-infektioner

Vuxna: 400 mg 2 gånger dagligen. Dygnsdosen kan delas upp på flera doseringstillfällen. Lägre doser kan ibland vara tillräckliga. Uppehåll i behandlingen bör göras med 6-12 månaders mellanrum för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

Behandling av vattkoppor hos barn och vuxna, som anses riskutsatta t ex på grund av annan underliggande sjukdom

Behandlingen skall insättas inom 24 timmar från exantemdebut. *Vuxna och barn > 12 år*: 800 mg 5 gånger dagligen. Dosen ges var 4:e timme under den vakna delen av dygnet.

Behandlingen bör fortgå i 7 dagar. *Barn 2-12 år*: 20 mg/kg kroppsvikt (dock ej överstigande 800 mg) 4 gånger dagligen. Dosen ges var 5:e timme under den vakna delen av dygnet.

Behandlingen bör fortgå i 5 dagar. Till patienter med starkt nedsatt immunförsvar (t ex efter benmärgstransplantation) eller med nedsatt gastrointestinal absorption bör intravenös behandling övervägas.

Behandling av herpes zoster där ett allvarligt sjukdomsförlopp kan befaras

Behandlingen bör sättas in tidigt, inom 72 timmar från den första blåsans uppträdande.

Vuxna: 800 mg 5 gånger dagligen. Dosen ges var 4:e timme under den vakna delen av dygnet.

Behandlingen bör fortgå minst 7 dagar. Till patienter med starkt nedsatt immunförsvar (t ex efter benmärgstransplantation) och nedsatt gastrointestinal absorption bör intravenös behandling övervägas.

Till patienter med nedsatt immunförsvar

Behandling av svåra infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus

Den första dosen bör tas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, helst redan i prodromalstadiet eller då lesioner börjar uppträda. *Vuxna och barn > 2 år*: 200 mg 5 gånger dagligen. *Barn 3 mån-2 år*: 100 mg 5 gånger dagligen. Dosen ges var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5-10 dagar beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Profylax mot herpes simplex-infektioner till patienter med starkt nedsatt immunförsvar

Vuxna och barn > 2 år: 200 mg 4 gånger dagligen. *Barn 3 mån-2 år*: 100 mg 4 gånger dagligen. Dosen ges var 5:e timme under den vakna delen av dygnet. Till vuxna med mycket starkt nedsatt immunförsvar, t ex direkt efter benmärgstransplantation, kan dosen ökas till 400 mg 4 gånger dagligen.

Uppföljande peroral profylax till aciclovir infusionssubstans i hög dos mot

cytomegalovirusinfektion (CMV) hos benmärgstransplanterade (BMT) patienter.

Vuxna och barn > 12 år: 800 mg var 6:2 timme, d v s 4 gånger dagligen. Terapin bör normalt föregås av en månads intravenös behandling. Behandlingstiden bör uppgå till 6 månader.

Barn 2-12 år: Begränsade data tyder på att vuxendos kan användas.

Doseringstabell:

Till patienter med normalt immunförsvar

Svåra herpes simplex- infektioner i hud och slemhinnor	<i>Vuxna och barn >2 år</i>	<i>Barn 3 mån-2 år</i>
Behandlingstid 5-10 dagar	200 mg×5	100 mg×5
Suppression av recidiverande genitala herpes simplex-infektioner	<i>Vuxna</i>	
Behandlingstid 6-12 månader	400mg×2	
Vattkoppor.	<i>Vuxna:</i>	<i>Barn 2-12 år:</i>
Behandlingstid 7 dagar för vuxna, 5 dagar för barn.	800 mg×5	20 mg/kg×4 (max 800 mg×4)
Herpes zoster.	<i>Vuxna</i>	
Behandlingstid 7 dagar.	800 mg×5	

Till patienter med nedsatt immunförsvar

Svåra herpes simplex- infektioner i hud och slemhinnor.	<i>Vuxna och barn >2 år</i>	<i>Barn 3 mån-2 år</i>
Behandlingstid 5-10 dagar.	200 mg×5	100 mg×5
Profylax mot herpes simplex-infektioner.	<i>Vuxna och barn >2 år</i>	<i>Barn 3 mån-2</i>
	200 mg×4	100 mg×4
Vid mycket starkt nedsatt immunförsvar kan dosen ökas till	400 mg×4	
Uppföljande peroral profylax till aciclovir infusionssubstans mot CMV-infektion hos BMT-patienter	<i>Vuxna och barn >12 år</i>	<i>Barn <12 år</i>
	800 mg×4	Se doseringstexten

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se ”Tillpatienter med nedsatt njurfunktion” nedan).

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos äldre patienter som tar aciklovir peroralt i höga doser.

Nedsatt njurfunktion

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

Dosjustering enligt nedanstående tabell rekommenderas:

Kreatinin-clearance ml/min (normalvärde 60-120)	Dosering vid nedsatt njurfunktion
10-25 ml/min	Vattkoppsinfektion: 800 mg eller 20 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn Herpes zoster-infektion: 800 mg 3 gånger/dygn CMV-infektion hos BMT-patienter: 800 mg 3 gånger/dygn
< 10 ml/min	Herpes simplex-infektion: 200 mg 2 gånger/dygn Vattkoppsinfektion: 800 mg eller 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dygn Herpes zoster-infektion: 800 mg 2 gånger/dygn. CMV-infektion hos BMT-patienter: 800 mg 2 gånger/dygn

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos patienter som får aciklovir i höga doser peroralt.

Användning tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter:

Aciklovir elimineras genom renal clearance och därför måste dosen minskas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter har sannolikt nedsatt njurfunktion och därför ska dosreduktion övervägas för patienter i denna åldersgrupp. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har ökad risk för neurologiska biverkningar och bör uppföljas omsorgsfullt med tanke på tecken på sådana biverkningar. I de rapporterade fallen har reaktionerna i allmänhet varit reversibla då behandlingen avslutats (se avsnitt 4.8).

Utdragen eller upprepad behandling med aciklovir hos svårt immunförsvagade individer kan leda till selektion av mindre läkemedelskänsliga virusstammar, vilka kanske inte svarar på fortsatt behandling med aciklovir.

Nedsatt njurfunktion medför kumulationsrisk (se Dosering). En adekvat hydrering av äldre patienter och patienter med lågt kreatinin-clearance bör upprätthållas, särskilt vid behandling med höga doser.

Laktos

Läkemedlet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

Probenecid, cimetidin och mykofenolatmofetil:

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv renal tubulär sekretion. Alla läkemedel som ges samtidigt och som konkurrerar med denna mekanism kan öka plasmakoncentrationen av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism och minskar renal clearance av aciklovir. Liknande ökningar av plasma-AUC av aciklovir och den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil, ett immunsuppressivt medel som används till transplantationspatienter, har påvisats när läkemedlen ges samtidigt. Tack vare det breda terapeutiska indexet för aciklovir krävs trots detta ingen dosjustering.

Följande kombinationer med Aciclovir Sandoz kan kräva dosanpassning: litium och teofyllin.

Litium: En fallrapport hävdar att aciklovir givet intravenöst i hög dos (10 mg/kg 3 gånger dagligen) kan öka litiumkoncentrationen i serum fyrfaldigt.

Teofyllin: Experimentella studier 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

Fertilitet

Se avsnittet om prekliniska studier i avsnitt 5.3

Graviditet

Användningen av aciklovir bör övervägas endast då de tänkbara fördelarna är större än sannolikheten för okända risker.

I ett register över graviditeter efter att aciklovir har kommit ut på marknaden ingår dokumentation av graviditeter hos kvinnor som exponerats för någon aciklovirberedning. Registret visar ingen ökning av förekomsten av medfödda missbildningar hos personer som exponerats för aciklovir i jämförelse med befolkningen i allmänhet och eventuella missbildningar var inte unika och visade inget mönster som skulle ha antytt en gemensam orsak. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt erkända standardtester framkallade inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kanin, råtta eller mus. I ett icke-standardtest på råtta sågs fostermissbildningar, dock först efter så höga subkutana doser att toxiska reaktioner framkallades hos moderdjuret. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Amning

Aciklovir passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Efter oral tillförsel av 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, har aciklovir påvisats i bröstmjölk i koncentrationer från 0,6 till 4,1 gånger plasmanivåerna. Dessa kan ge en potentiell exponering av aciklovirdoser upp till 0,3 mg/kg kroppsvikt/dag till det ammade barnet. Försiktighet rekommenderas därför när aciklovir används till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska status och aciklovirs biverkningsprofil bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Inga studier har utförts för att undersöka effekten av aciklovir på körförmågan eller förmågan att hantera maskiner. Några menliga effekter på sådana aktiviteter kan inte förväntas grundat på den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

Den vanligast förekommande biverkan är hudutslag, som kan uppträda hos upp till 3 % av behandlade patienter.

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningarna finns inga lämpliga data för bedömning av förekomst. Dessutom kan förekomsten av biverkningar variera beroende på indikationen.

Följande frekvenskategorier används: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta

Lever och gallvägar

Sällsynta: Reversibla ökningar av bilirubinhalt och leverenzymvärden

Mycket sällsynta: Leverinflammation (hepatit), gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudutslag (inklusive fotosensibilitet)

Mindre vanliga: Urtikaria, ökat diffust håravfall (ökat diffust håravfall har associerats med ett brett spektrum olika sjukdomsprocesser och läkemedel, och sambandet mellan håravfall och behandling med aciklovir är osäkert)

Sällsynta: Angioödem

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökning av urea- och kreatininhalt i blodet

Mycket sällsynta: Akut njursvikt, njursmärta

Njursmärtan kan associeras med njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Fatigue, feber

Följande biverkningar är i allmänhet reversibla och förekommer oftast hos patienter med njursvikt eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Anemi, leukopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Konfusion, hallucinationer, psykotiska symtom

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Mycket sällsynta: Agitation, tremor, ataxi, dysartri, kramper, somnolens, encefalopati, koma

Spontanrapporter om reversibla CNS-reaktioner föreligger, vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra predisponerande faktorer.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen.

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. Fall har förekommit då patienter har tagit överdoser på upp till 20 g aciklovir vid samma tillfälle, oftast utan toxiska effekter. 2 - 2,4 g till 3½-åring samt 20 g till 15-åring gav efter ventrikeltömning ej några symtom.

Symtom: Oavsiktliga, upprepade överdoser av oralt acyklovir under flera dagar har satts i samband med gastrointestinala effekter (t.ex. illamående och kräkningar) och neurologiska effekter (huvudvärk och förvirring). Illamående, kräkningar. Njurpåverkan, eventuell leverpåverkan. Tremor, letargi och agitation har också rapporterats. Yrsel, desorientering, hallucinationer, somnolens, kramper och koma främst vid höga intravenösa doser.

Behandling: Patienten skall noggrant observeras efter tecken på toxicitet. Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Symtomatisk terapi. Substansen är dialyserbar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel

ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en acyklick 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 ofullständigt från gastrointestinalkanalen. Absorptionen är icke-linjär och sjunker med stigande doser. Av en dos om 200 mg absorberas ca 20%, medan av doser om 400 mg och 800 mg absorberas ca 13 respektive 9%. Vid upprepad administrering av aciklovir var 4:e timme erhålles följande genomsnittliga jämviktskoncentrationer i plasma:

<i>Dos var 4:e timme</i>	<i>Plasmakoncentration mikromol/l (min.-max.)</i>
200 mg	1,6-3,0
400 mg	2,8-5,4
800 mg	3,5-6,9

Maximal plasmakoncentration uppnås 60-90 minuter efter administrering.

Proteinbindningsgraden i plasma är 9-33 %. Halten av aciklovir i cerebrospinalvätskan uppgår till cirka 50 % av plasmakoncentrationen. Den biologiska halveringstiden i plasma uppgår till cirka 3 timmar, men individuella variationer förekommer. Den biologiska halveringstiden i plasma hos neonataler var ca 4 timmar. Hos anuriska patienter är halveringstiden förlängd till ca 18 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion kan totalt cirka 85 % av given dos återfinnas i urinen inom 48 timmar, varvid 9-14 % utgöres av den terapeutiskt inaktiva metaboliten 9-karboxymetoximetylguanin. Eftersom den renala utsöndringen av aciklovir överstiger kreatinin-clearance sker sannolikt eliminationen både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Aciklovir synes i viss utsträckning vara dialyserbart (hemodialys), men detta har endast studerats vid låga plasmakoncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och karcinogenicitet vid parental eller oral administrering av aciklovir visade inte några särskilda risker för människa. Ett antal in vitro studier har visat att aciklovir kan orsaka kromoskador vid höga koncentrationer. I en in vivo studie på kinesisk hamster observerades kromosomskador vid toxiska doser. I sedvanliga djurförsök påvisades inga embryotoxiska eller teratogena effekter efter systemisk tillförsel av aciklovir. Teratogena effekter, såsom skelettmisbildningar och huvuddeformationer, har setts hos råttembryo i in vitro-kultur och i rättstudier där höga subkutana doser av aciklovir givits en dag under tidig gestationsfas.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kopovidon och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

200 mg PVC/aluminiumblistor: 3 år
 Plastburk: 2 år

400 mg PVC/aluminiumblistor: 3 år
 Plastburk: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

200 mg:
 PVC/aluminiumblistor: Förvaras vid högst 25 °C.
 Plastburk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

400 mg:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning av PP/aluminium eller PVC/aluminium, burk av PE med lock av PE.

200 mg tabletter: blister med 25 och 100 tabletter

200 mg tabletter: plastburk med 25 och 100 tabletter

400 mg tabletter: blister med 50 och 70 tabletter

400 mg tabletter: plastburk med 70 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg 19772

400 mg 19773

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-06-09

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-06-09

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-01