

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciklovir STADA 200 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 200 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit, rund, bikonvex tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av immunkompetenta patienter med infektioner i hud och slemhinnor, orsakade av *herpes simplex* virus, särskilt när ett allvarligt förlopp kan väntas som t.ex. initial genital herpes (exklusive neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Profylax mot svåra former av ofta återkommande genitala herpesinfektioner hos immunkompetenta patienter.

Profylax mot *herpes simplex*-infektioner efter benmärgs- eller organtransplantationer och under remissionsinduktionskuror vid akut leukemi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Behandling av herpes simplex-infektioner*

200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, alltså var 4:e timme i 5 dagar, under den vakna delen av dygnet. Vid svår initialinfektion kan en längre tids behandling vara nödvändig. Den första dosen bör tillföras så snart symtomen uppträder.

*Profylax mot regelbundet återkommande genitala herpesinfektioner:* Rekommenderad dos för immunkompetenta patienter 400 mg aciklovir 2 gånger dagligen, alltså var 12:e timme.

*Profylax mot herpes simplex-infektioner efter benmärgs- och organtransplantationer och under remissionsinduktionskuror av akut leukemi:*

200 mg aciklovir 4 gånger dagligen ca var 6:e timme. Dosen kan ökas till 400 mg 4 gånger dagligen till patienter med allvarlig immunbrist.

Profylaktisk behandling med Aciklovir Stada 200 mg tabletter bör påbörjas samtidigt som riskperioden börjar, d v s i samband med påbörjad immunsuppression.

Hos benmärgrstransplanterade patienter eller patienter med nedsatt absorption från mag-tarmkanalen rekommenderas i första hand intravenös behandling. Alternativt kan en behandling med 2 tabletter 4 gånger dagligen, d v s var 6:e timme övervägas. Behandlingens längd är avhängig tiden för immunsuppression.

#### *Äldre*

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet rekommenderas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion.

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Behandling av *herpes simplex* infektioner hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance <10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 200 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme.

#### *Pediatrisk population*

Barn över 2 år bör ordineras samma dos som vuxna.

#### Administreringssätt

Aciklovir Stada 200 mg tabletter, bör sväljas med 1/2 glas vatten eller någon annan vätska.

#### Behandlingens varaktighet

Behandling av initiala hudreaktioner bör inledas tidigt för att uppnå ett gott behandlingsresultat.

Behandlingstiden vid *herpes simplex*-infektioner är 5 dagar. Behandlingen kan förlängas, beroende på patientens kliniska tillstånd.

Vid profylaktisk behandling av regelbundet återkommande genital *herpes simplex*-infektioner hos immunkompetenta patienter eller vid profylaktisk behandling av *herpes simplex*-infektioner, under benmärgs- eller organtransplantationer eller under remissionsinduktionskuror vid akut leukemi, är behandlingstidens längd beroende av hur allvarlig infektionen är och hur ofta återfall inträffar. Vid långvarig (t.ex. 6-12 månader) profylaktisk behandling av regelbundet återkommande genital herpesinfektion rekommenderas, om möjligt, uppehåll i behandlingen för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos patienter som får aciklovir intravenöst eller 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 njurclearance, därför måste dosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion och därför är det nödvändigt

att beakta dosjusteringar för denna grupp av patienter. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad risk att utveckla neurologiska biverkningar och bör övervakas noggrant för tecken på dessa biverkningar. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner vanligtvis reversibla vid utsättande av aciklovir (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepade kurer av aciklovir hos patienter med gravt nedsatt immunförsvar kan leda till selektion av virusstammar med minskad känslighet, vilka eventuellt inte svarar på fortsatt aciklovirbehandling (se avsnitt 5.1).

På grund av smittorisken bör patienter med genital herpesinfektion avstå från sexuella kontakter så länge lesionerna är synliga.

Hur allvarliga de återkommande infektionerna är varierar beroende på patientens immunförsvar, infektionsperiodernas frekvens och varaktighet, i vilken omfattning huden är påverkad och systemiska reaktioner. Dessa faktorer bör beaktas under behandlingen. Behandlingen kan bestå av rekommendationer och symptomatisk lindring eller kausal terapi. De fysiska, emotionella och psykosociala problemen orsakade av herpesinfektioner kan variera från patient till patient. Valet av behandling beror också på den individuella patientens situation.

#### Hjälpämnen

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen via aktiv tubulär sekretion. Alla läkemedel som ges samtidigt som konkurrerar med denna mekanism kan öka plasmakoncentrationen av aciklovir. **Probenecid** och **cimetidin** ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism, och minskar aciklovirs njurclearance. Med samma mekanism ökar AUC i plasma för aciklovir och den inaktiva metaboliten av **mykofenolatmofetil** (ett immunsuppressivt läkemedel som används hos transplanterade patienter) visats när läkemedlen ges samtidigt. Emellertid behövs ingen dosjustering på grund av aciklovirs breda terapeutiska intervall.

Samtidig administrering av **interferon** och aciklovir kan förstärka effekten av båda substanserna.

Efter kombination med **zidovudin** kan neuropati, konvulsioner och letargi uppträda.

Experimentella studier på fem manliga försökspersoner visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av **teofyllin** med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Användningen av aciklovir bör ske endast då de potentiella fördelarna uppväger eventuella 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 råttor 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 har påvisats i bröstmjölks. Detta måste beaktas under amningsperioden.

Efter oral tillförsel av 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, har aciklovir påvisats i bröstmjölks i koncentrationer från 0,6 till 4,1 gånger plasmanivåerna. Dessa nivåer kan ge en potentiell exponering av aciklovir doser upp till 0,3 mg/kg kroppsvikt/dag till det ammande barnet. Försiktighet rekommenderas därför när Aciklovir Stada 200 mg används till ammande kvinnor.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för aciklovir bör tas i beaktande vid bedömning av patientens förmåga att köra bil och hantera 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. Dock har, i enstaka fall, trötthet, huvudvärk och lindriga neurologiska reaktioner rapporterats, vilket bör beaktas vid t.ex. bilkörning.

### **4.8 Biverkningar**

Frekvenserna för biverkningar nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns lämpliga data för att uppskatta frekvens inte tillgängliga. Dessutom kan biverkningar variera i frekvensen beroende på indikation.

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning:

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, leukopeni, trombocytopeni.

#### ***Immunsystemet***

*Sällsynta:* Anafylaxi.

#### ***Psykiska störningar***

*Vanliga:* Konfusion, hallucinationer.

*Mindre vanliga:* Sömnsvårigheter.

*Mycket sällsynta:* Känsla av främlingsskap (reversibelt efter avbrytande av behandlingen), agitation, psykotiska symptom.

#### ***Centrala och perifera nervsystemet***

*Vanliga:* Huvudvärk, yrsel, sömnighet.

*Mycket sällsynta:* Tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, sänkt medvetandegrad ned till koma.

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

#### ***Andningsvägar, bröstorg och mediastinum***

*Sällsynta:* Dyspné.

### ***Magtarmkanalen***

*Vanliga:* Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor.

### ***Lever och gallvägar***

*Sällsynta:* Reversibla ökningar av bilirubin och leverenzymmer

*Mycket sällsynta:* Hepatit, gulsot.

### ***Hud och subkutan vävnad***

*Vanliga:* Klåda, hudutslag (inkl ljuskänslighet).

*Mindre vanliga:* Nässelutslag, ökat diffust håravfall.

Ökat diffust håravfall har satts i samband med en bred variation av sjukdomsprocesser och läkemedel.

Sambandet med aciklovirbehandlingen är osäker.

*Sällsynta:* Angioödem.

### ***Njurar och urinvägar***

*Sällsynta:* Ökningar av urea och kreatinin i blod.

*Mycket sällsynta:* Akut njursvikt, njursmäta

Njursmäta kan vara associerat med njursvikt.

### ***Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället***

*Vanliga:* Trötthet, feber, utmattning.

#### 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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och tecken

Aciklovir absorberas endast delvis i mag-tarmkanalen.

Patienter har tagit doser på upp till 20 g aciklovir som engångsdos, oftast utan toxiska effekter.

Oavsiktliga upprepade överdoseringar av oralt doserad aciklovir under flera dagar har förknippats med gastrointestinal påverkan (såsom illamående och kräkningar) och neurologisk påverkan (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

Patienterna bör övervakas noga för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför betraktas som ett behandlingsalternativ i händelse av symtomatisk överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel, ATC-kod J05AB01

Aciklovir är i sig en farmakodynamiskt inaktiv substans. Efter att ha trängt in i celler som är infekterade av *herpes simplex* viruset (HSV) eller Varicella zosterviruset (VZV), omvandlas den till den aktiva substansen aciklovir-trifosfat, en virostatisk substans. Denna omvandling av aciklovir katalyseras av viralt HSV- eller VZV-tymidinkinas, ett enzym som är nödvändigt för virusreplikation. På detta sätt syntetiserar viruset sin egen virostatiska substans.

Aciklovir har en 10-20 gånger högre affinitet till viralt DNA polymeras än till cellulärt DNA polymeras och därför är det virala enzymets aktivitet selektivt hämmat.

Genom det virala DNA polymeraset förenas aciklovir med viralt DNA.

Eftersom aciklovir saknar en 3'-hydroxylgrupp kan nukleotider inte längre sammanfogas genom 3'-5'-koppling, sålunda orsakas ett kedjeavbrott. På detta sätt erhålls en effektiv reduktion av virusets reproduktion.

*Herpes simplex* virus typ I och II och Varicella zostervirus är mycket känsliga för aciklovir.

Hos allvarligt immunförsvagade patienter kan en långvarig eller upprepad behandling med aciklovir leda till en grupp av virusstammar med reducerad känslighet. Som en följd av detta svarar dessa patienter inte längre på aciklovirbehandling.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas delvis från mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av 200 mg aciklovir är cirka 20 %. Biotillgängligheten är dosberoende och minskar med ökad dos. Huvudmetaboliten, 9-karboximetylguanin, är inaktiv. Denna metabolit svarar för ca 10-15 % av den mängd som utsöndras i urinen. Mängden aciklovir som absorberas i plasma utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna (både genom glomerulär filtration och tubulärt sekretion).

Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir ca 3 timmar. Halveringstiden ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med terminal njursvikt är halveringstiden ca 20 timmar. Rekommenderade dosjusteringar för patienter med nedsatt njurfunktion anges i avsnittet om dosering (avsnitt 4.2. Dosering). Koncentrationerna i cerebrospinalvätska är ca 50 % av plasmakoncentrationen. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9-33 %). Interaktioner som en följd av bortträngning av aciklovir förorsakat av ett annat läkemedel är därmed inte att förvänta.

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  $\mu\text{M}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) och  $C_{SS, \min}$  till 10,1  $\mu\text{M}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). En separat 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).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett flertal tester *in vitro* visar att kromosomförändringar kan uppstå vid mycket höga koncentrationer. Inga kromosomskador har observerats *in vivo*.

Aciklovir befanns inte vara karcinogent i långtidsstudier på råttor och möss. Vid sedvanliga standardtester gav systemtillförsel av aciklovir ej upphov till embryotoxiska eller teratogena effekter i flertalet djurslag. Vid en okonventionell test på råttor observerades inga effekter på fostret, utom vid höga doser som också framkallade maternal toxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kopolyvidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i en PVC/Al-blistarförpackning med PDVC-överdrag. Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar med 25, 50, 100 eller 500 tabletter eller endosblister med 25x1 tabletter; blisterförpackningen är förpackad i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13404

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1997-06-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-02-07

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-01-03