

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciklovir STADA 400 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 400 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, rund, bikonvex tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av *Varicella zoster*-infektioner i hud och slemhinnor hos immunkompetenta patienter där allvarligt sjukdomsförlopp kan befaras.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av Varicella zoster-infektioner

800 mg aciklovir 5 gånger dagligen, ca var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör påbörjas inom 48 timmar efter symtomdebut och bör pågå i 7 dagar.

Hos benmärgstransplanterade patienter eller patienter med nedsatt absorption från mag-tarmkanalen, rekommenderas i första hand intravenös behandling.

Profylax mot regelbundet återkommande genital herpes simplex-infektioner hos immunkompetenta patienter:

400 mg aciklovir 2 gånger dagligen, d v s var 12:e timme.

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 dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Behandling av *herpes zoster*-infektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 10 och 25 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme.

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 vid behandling av *herpes simplex* infektioner.

Pediatrisk population

Barn över 2 år bör ordinerars samma dos som vuxna.

Uppgifter om dosering för behandling av *Varicella zoster*-infektioner till barn saknas.

Administreringssätt

Aciklovir Stada 400 mg tabletter, bör sväljas med 1/2 glas vatten eller någon annan vätska.

För att underlätta administrering till barn kan tabletten upplösas i vatten eller krossas.

Behandlingens varaktighet

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

Behandlingstiden vid *Varicella zoster*-infektioner är minst 7 dagar. Behandlingen kan förlängas beroende på patientens kliniska tillstånd.

Vid profylax av regelbundet återkommande genital *herpes simplex*-infektioner hos immunkompetenta patienter är behandlingstiden beroende på hur svår infektionen är och hur ofta den återkommer. Vid långvarig (efter t.ex. 6-12 månader) profylaktisk behandling av regelbundet återkommande genital herpes-infektion 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 aciklovir behandling (se avsnitt 5.1).

P.g.a. smittorisken bör patienter med genital herpes-infektion uppmanas 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 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 har påvisats i bröstmjolk. Detta måste beaktas under amningsperioden.

Efter oral tillförsel av 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, har aciklovir påvisats i bröstmjolk 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 ammande barnet. Försiktighet rekommenderas därför när Aciklovir Stada 400 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); 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 främlingskap (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, bröstkorg 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, njursmärta.

Njursmärta 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

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 J05AAB01

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 zoster* viruset (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 det 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 zoster* virus 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 tubulär 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 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) och $C_{SS, \min}$ till 10,1 μM (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 PVC-överdrag.
Tabletterna är förpackade 30, 50, 56, 60, 70 eller 500 tabletter i blisterförpackning;
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

13405

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

2020-02-12