

PRODUKTRESUMÉ

for

Aciclovir "1A Farma", tabletter

0. D.SP.NR.

21940

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aciclovir "1A Farma"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aciclovir 200 mg, 400 mg og 800 mg

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

200 mg

Lactose: 1 tablet indeholder 25 mg lactosemonohydrat svarende til 24 mg lactose.

400 mg

Lactose: 1 tablet indeholder 50 mg lactosemonohydrat svarende til 48 mg lactose.

800 mg

Lactose: 1 tablet indeholder 100 mg lactosemonohydrat svarende til 95 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

200 mg: Hvid, rund tablet med delekærv på den ene side.

400 mg: Hvid, hvælvet, rund tablet med delekærv på den ene side.

800 mg: Hvid, hvælvet, aflang tablet med delekærv på begge sider.

Tabletterne har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletterne, så de er nemmere at sluge. Tabletterne kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære tilfælde af infektioner forårsaget af herpes simplex i hud og slimhinder, hvor topikal behandling er uhensigtsmæssig. Herpes zoster. Langtidsbehandling af hyppigt recidiverende herpes simplex infektioner. Forebyggende behandling af herpes simplex infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar. Behandlingskrævende variceller.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Svære tilfælde af infektioner forårsaget af herpes simplex i hud og slimhinder, hvor topikal behandling er uhensigtsmæssig

200 mg 5 gange daglig i 5 dage.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af aciclovir til patienter med nedsat nyrefunktion. Tilstrækkelig hydrering skal sikres.

Ved behandling af herpes simplex-infektioner hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/minut) anbefales en justering af dosis til 200 mg aciclovir to gange daglig med 12 timers interval.

Herpes zoster og variceller

800 mg 5 gange daglig i 7 dage.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af aciclovir til patienter med nedsat nyrefunktion. Tilstrækkelig hydrering skal sikres.

Ved behandling af herpes zoster-infektioner anbefales det at justere dosis til 800 mg aciclovir to gange daglig med ca. 12 timers interval hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <10 ml/minut), og til 800 mg aciclovir tre gange daglig med ca. 8 timers interval hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 10-25 ml/minut).

Langtidsbehandling af hyppigt recidiverende herpes simplex infektioner

800 mg fordelt på 2-4 daglige doser, eventuelt dosisreduktion til 400-600 mg daglig kan forsøges.

Nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved creatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/minut) er dosis: 200 mg 2 gange daglig.

Forebyggende behandling af herpes simplex infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar

200 mg 5 gange daglig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved creatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/minut) er dosis: 200 mg 2 gange daglig.

Pædiatrisk population:

Langtidsbehandling af hyppigt recidiverende herpes simplex infektioner samt forebyggende behandling af herpes simplex infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar:

2-14 år:

Voksendosis.

Børn under 2 år

Halv voksendosis.

Behandling af variceller

Børn over 6 år:

800 mg 4 gange daglig i 5 dage.

Børn 2-6 år:

400 mg 4 gange daglig i 5 dage.

Børn under 2 år:

200 mg 4 gange daglig i 5 dage.

Eventuelt kan dosis bestemmes ved 20 mg pr. kg. legemsvægt (dog max. 800 mg) 4 gange daglig i 5 dage.

Ældre

Muligheden for nedsat nyrefunktion skal vurderes, og dosis skal eventuelt justeres i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.4). Der skal sikres tilstrækkelig hydrering af ældre, der får store orale doser aciclovir.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, valaciclovir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandlingen af herpes zoster skal indledes hurtigst muligt og senest 3 døgn efter første tegn på udbrud.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal dosis reduceres, da aciclovir udskilles via nyrerne (se pkt. 4.2).

Dosis halveres hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (creatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/min.)).

Ældre patienter har ofte nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion skal derfor overvejes hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion har en øget risiko for at udvikle neurologiske bivirkninger. Disse patienter skal derfor overvåges nøje. I de rapporterede tilfælde var bivirkningerne generelt reversible ved ophør med behandlingen (se pkt. 4.8).

Langvarig eller gentagen behandling med aciclovir hos svært immunkompromitterede patienter kan resultere i selektion af virusstammer med nedsat følsomhed, som eventuelt ikke responderer på fortsat behandling med aciclovir (se pkt. 5.1).

Væskebalance

Hos patienter, der får høje doser aciclovir, bør et tilstrækkeligt væskeindtag sikres, så en eventuel nyretoksicitet kan undgås.

Risikoen for nedsat nyrefunktion øges ved samtidig brug af andre nefrotoksiske lægemidler.

Lactose

Aciclovir "1A Farma" tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Aciclovir "1A Farma" tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir elimineres primært uændret i urinen via aktiv renal tubulær sekretion. Samtidigt indgivne lægemidler, som konkurrerer med denne mekanisme, kan øge plasma-koncentrationen af aciclovir.

Probenecid og cimetidin

Probenecid og cimetidin øger AUC af aciclovir ved denne mekanisme og reducerer den renale clearance af aciclovir.

Mycophenolatmofetil (et immunsuppressivt stof, som bruges til transplanterede patienter)

Der er set stigninger i plasma-AUC af aciclovir og den inaktive metabolit af mycophenolatmofetil, når stofferne gives samtidigt. Dosisjustering er dog ikke nødvendig på grund af det brede terapeutiske indeks af aciclovir.

Theophyllin

Et studie på fem mandlige forsøgspersoner indikerer, at samtidig behandling med aciclovir og theophyllin, øger AUC af den totale mængde indgivet theophyllin med cirka 50%. Det anbefales at måle plasmakoncentrationen ved samtidig behandling med aciclovir.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Se pkt. 5.2 og 5.3 vedrørende kliniske forsøg.

Graviditet

Aciclovir kan anvendes under graviditet, når de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Data er indsamlet fra et graviditetsregister for kvinder, der har været i behandling med aciclovir under graviditeten. Der er ikke påvist en øget forekomst af fødselsdefekter hos de børn, som er blevet udsat for aciclovir, sammenholdt med forekomsten hos normal-

befolkningen. De rapporterede fødselsdefekter viser ingen entydighed eller særligt mønster, der indikerer en sammenhæng. Internationalt anerkendte undersøgelser baseret på standardiserede forsøgsforløb har ikke påvist embryotoksisk eller teratogen effekt hos kaniner, rotter eller mus efter systemisk administration af aciclovir. I en ikke-standard test på rotter blev der observeret føtale abnormaliteter, men dog kun ved så høje subkutane doser, at der også sås maternal toksicitet. Den kliniske relevans af disse fund er usikker.

Internationalt anerkendte standardtests viste ingen embryotoksisk eller teratogen effekt hos kaniner, rotter og mus ved systemisk administration af aciclovir.

I en ikke-standard test på rotter blev der observeret føtale abnormaliteter, men dog kun ved så høje subkutane doser, at der også sås maternal toksicitet. Den kliniske relevans af disse fund er usikker.

Amning

Aciclovir kan anvendes i ammeperioden, når de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for det ammede barn.

Efter oral administration af 200 mg aciclovir 5 gange daglig er der rapporteret om mælk/plasmakoncentrationsratioer på 0,6 til 4,1. Disse ratioer svarer til, at ammende børn udsættes for koncentrationer af aciclovir på op til 0,3 mg/kg/dag.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen af aciclovir skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner for aciclovir. Lægemidlets farmakologiske aktivitet indikerer dog ingen negativ virkning på sådanne aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Mellem 1 og 10 % af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er bivirkninger fra mave-tarm-kanalen og pruritus, udslæt, hovedpine, svimmelhed, træthed og feber.

Blod og lymfesystem Meget sjælden (<1/10.000)	Anæmi, leukopeni, trombocytopeni.
Nervesystemet Almindelig (≥1/100 og < 1/10) Meget sjælden (<1/10.000)	Hovedpine, svimmelhed. Tremor, ataksi, dysartri, kramper, somnolens, encefalopati, koma. Disse bivirkninger er som regel reversible og almindeligvis rapporteret hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med anden prædisposition.

Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Dyspnø.
Mave-tarm-kanalen Almindelige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Kvalme, opkastning, diarré og abdominal-smerter.
Nyrer og urinveje Sjælden ($> 1/10.000$ og $1/1000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Stigning i plasmacarbamid og creatinin. Akut nyresvigt, nyresmerter. Nyresmerter kan være forbundet med nyresvigt.
Hud og subkutane væv Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Pruritus og udslæt (herunder fotosensibilitet). Urticaria og øget diffust hårtab. Øget diffust hårtab har været knyttet til mange forskellige sygdomsprocesser og lægemidler, og sammenhængen med behandling med aciclovir er usikker. Angioødem.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Træthed og feber.
Immunsystemet Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Anafylaksi.
Lever og galdeveje Sjælden ($> 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Reversible stigninger i bilirubin og leverrelaterede enzymer. Hepatitis og gulsot.
Psykiske forstyrrelser Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Uro, forvirring, hallucinationer, psykotiske symptomer. Disse bivirkninger er som regel reversible og almindeligvis rapporteret hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med anden prædisposition.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Aciclovir absorberes kun delvist i gastrointestinalkanalen.

Der er rapporteret om patienter, der på én gang har taget op til 20 g aciclovir, sædvanligvis uden toksiske følger.

Gentagne overdoseringer af oralt aciclovir, der er indtaget ved en fejltagelse over flere dage, har været forbundet med gastrointestinale påvirkninger (såsom kvalme og opkastning) og neurologiske påvirkninger (hovedpine og konfusion).

Overdosering af intravenøst aciclovir har resulteret i stigninger i serumcreatinin, plasma-carbamid og efterfølgende nyresvigt. Neurologiske påvirkninger, herunder konfusion, hallucinationer, agitation, kramper og koma er ligeledes beskrevet.

Behandling

Patienter bør følges tæt for tegn på forgiftning.

Hæmodialyse kan være en behandlingsmulighed i tilfælde af symptomatisk overdosering, da hæmodialyse øger elimineringen af aciclovir fra blodet betydeligt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 05 AB 01. Antivirale midler til systemisk brug, nucleosider og nucleotider eksklusive revers-transcriptase-hæmmere.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Aciclovir er en syntetisk purin nukleosidanalogue med in vitro og in vivo hæmmende effekt overfor human herpes virus, herunder herpes simplex virus (HSV) type 1 og 2, varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV). I cellekulturer har aciclovir den største antivirale effekt overfor HSV-1 efterfulgt af (med aftagende effekt) HSV-2, VZV, EBV og CMV.

Aciclovirs hæmmende effekt overfor HSV-1, HSV-2, VZV, EBV og CMV er yderst selektiv. Aciclovir udnyttes ikke effektivt som substrat af enzymet thymidinkinase (TK) fra normale, ikke-inficerede celler. Toksiciteten overfor mammale værtsceller er derfor lav. Thymidinkinase, som er omkodet af HSV, VZV og EBV, omdanner aciclovir til aciclovirmonofosfat, en nukleosidanalog, som yderligere omdannes til difosfat og endelig trifosfatet af cellulære enzymer. Aciclovirtrifosfat interfererer med den virale DNA-polymerase og hæmmer viral DNA-replikation. Inkorporering af aciclovirtrifosfat i viralt DNA resulterer i afslutning af kæden.

Langvarig eller gentagen behandling med aciclovir hos svært immunkompromitterede patienter kan resultere i selektion af virusstammer med nedsat følsomhed, som eventuelt ikke responderer på fortsat behandling. Hovedparten af de kliniske isolater med nedsat følsomhed har manglet viral TK. Der er dog også set stammer med ændret viral TK eller DNA-polymerase. In vitro eksponering af HSV-isolater med aciclovir kan ligeledes føre til fremkomst af mindre følsomme stammer. Forholdet mellem in vitro-bestemt følsomhed af HSV-isolater og det kliniske respons af behandling med aciclovir er uklart. Patienter bør gøres opmærksom på at undgå potentiel virusoverførsel, specielt når der er aktive læsioner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aciclovir absorberes kun delvist fra tarmen. Gennemsnitlige maksimale steady state plasmakoncentrationer (C^{ss}_{max}) efter dosering af 200 mg hver 4. time var 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), og minimum plasmakoncentrationer (C^{ss}_{min}) var 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Tilsvarende C^{ss}_{max} -værdier efter dosering af 400 mg og 800 mg givet hver 4. time var 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) henholdsvis 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$). C^{ss}_{min} -værdierne var 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) henholdsvis 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Hos voksne er den terminale plasmahalveringstid af aciclovir efter intravenøs indgift ca. 2,9 timer. Størstedelen af lægemiddelstoffet udskilles uomdannet af nyrerne. Den renale clearance af aciclovir er væsentlig større end kreatininclearance, hvilket indikerer, at udover glomerulær filtration bidrager tubulær sekretion til den renale udskillelse af stoffet. Den eneste væsentlige metabolit af aciclovir er 9-carboxymethoxymethylguanin, som udgør ca. 10 % - 15 % af den indgivne dosis, som genfindes i urinen. Giver aciclovir 1 time efter 1 g probenecid, er den terminale halveringstid og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven øget med 18 % henholdsvis 40 %.

Hos voksne var C^{ss}_{max} -værdierne efter 1 times infusion af 2,5 mg/kg, 5 mg/kg og 10 mg/kg henholdsvis 22,7 μMol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μMol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) og 92 μMol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). De tilsvarende C^{ss}_{min} -værdier 7 timer senere var henholdsvis 2,2 μMol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) og 10,2 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Hos børn over 1 år blev der set lignende gennemsnitlige C^{ss}_{max} - og C^{ss}_{min} -værdier ved en dosis på 250 mg/m² i stedet for 5 mg/kg og en dosis på 500 mg/m² i stedet for 10 mg/kg. Hos nyfødte og spædbørn (0-3 måneder), som blev behandlet med doser på 10 mg/kg givet som infusion over 1 time hver 8. time, var C^{ss}_{max} 61,2 μMol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) og C^{ss}_{min} 10,1 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Den terminale plasmahalveringstid hos disse patienter var 3,8 timer.

Hos ældre falder den totale body clearance med stigende alder svarende til fald i kreatininclearance, skønt der kun er lille ændring i den terminale plasmahalveringstid.

Hos patienter med kronisk nyresvigt var den gennemsnitlige terminale halveringstid 19,5 timer. Den gennemsnitlige halveringstid af aciclovir under hæmodialyse var 5,7 timer. Plasmakoncentrationen af aciclovir faldt ca. 60 % under dialyse.

Koncentrationerne i cerebrospinalvæsken er ca. 50 % af de tilsvarende plasmakoncentrationer. Plasmaproteinbindingen er relativ lav (9 % - 33 %), og der forventes ikke lægemiddelinteraktioner, som involverer fortrængningen på bindingsstedet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Mutagenicitet

Resultater af en række mutagenicitetstest in vitro og in vivo tyder på, at aciclovir sandsynligvis ikke udgør en genetisk risiko for mennesker.

Karcinogenicitet

Aciclovir var ikke karcinogent i langtidsundersøgelser hos mus og rotter.

Fertilitet

Overvejende reversible påvirkninger af spermatogenesis er set hos rotter og hunde, som en del af den overordnede toksicitet. Denne påvirkning er dog kun set i tilfælde, hvor den anvendte aciclovir dosis langt overstiger den terapeutisk anvendte. Anden-generationsstudier på mus viste ingen påvirkning af fertiliteten ved oral administration af aciclovir.

Der er ingen information om effekten af aciclovir i oral formulering på den humane kvindelige fertilitet. Hos mandlige patienter med normalt spermtal har vedvarende administration af oral aciclovir ikke vist nogen signifikant effekt på spermtallet, bevægeligheden og morfologien.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumstivelsesglycolat
Copovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

200 mg: 4 år.
400 mg: 3 år.
800 mg: 4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister (PVC/alu).

Tabletbeholder (PE).

Pakningsstørrelser

200 mg: 25 stk. og 100 stk.

400 mg: 70 stk.

800 mg: 35 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

1A Farma A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE (NUMRE)

200 mg: 35292

400 mg: 35293

800 mg: 35294

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

29. juli 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. juni 2021