

 5. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aciclovir "Alternova", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29457

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aciclovir "Alternova"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aciclovir 200 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, runde og bikonvekse tabletter præget med "200" på den ene side. Diameter: 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svære tilfælde af infektioner forårsaget af herpes simplex i hud og slimhinder, hvor topikal behandling er uhensigtsmæssig (med undtagelse af herpes simplex virus hos nyfødte og svære herpes simplex virus infektioner hos børn med nedsat immunforsvar).

Herpes zoster (helvedesild).

Langtidsbehandling af hyppigt recidive­rende herpes simplex infektioner.

Forebyggende behandling af herpes simplex infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar.

Behandlingskrævende variceller (skoldkopper).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

**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. Dosis skal tages med ca. 4 timers mellemrum i løbet af dagen, således at der ikke skal doseres om natten. Ved sværere infektioner kan behandlingstiden øges.

Behandlingen skal indledes hurtigst muligt efter første tegn på udbrud. Ved recidiverende episoder kan behandlingsopstart med fordel ske i den prodromale periode, eller når de første læsioner viser sig.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved administration til patienter med nedsat nyrefunktion, og tilstrækkeligt væskeindtag bør sikres.

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved kreatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/minut) er dosis: 200 mg 2 gange daglig med ca. 12 timers interval.

Herpes zoster og variceller (helvedesild og skoldkopper)

800 mg 5 gange daglig i 7 dage. Dosis skal tages med ca. 4 timers interval i løbet af dagen, således at der ikke skal doseres om natten.

Behandlingen skal indledes hurtigst muligt efter første tegn på udbrud. Behandlingen af herpes zoster og varicella giver bedre resultat, hvis behandlingen sættes i gang hurtigst muligt efter fremkomst af udslættet.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved administration til patienter med nedsat nyrefunktion, og tilstrækkeligt væskeindtag bør sikres.

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved kreatininclearance 0,2-0,4 ml/s (10-25 ml/minut) er dosis: 800 mg 3 gange daglig med ca. 8 timers interval.

Ved kreatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/minut) er dosis: 800 mg 2 gange daglig med ca. 12 timers interval.

Langtidsbehandling af hyppigt recidiverende herpes simplex infektioner

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

Behandlingen bør afbrydes regelmæssigt i en periode med 6-12 måneders interval for at vurdere, om sygdommes naturlige forløb har ændret sig.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved administration til patienter med nedsat nyrefunktion, og tilstrækkeligt væskeindtag bør sikres.

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved kreatininclearance <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 4 gange daglig med 6 timers mellemrum.

Hos patienter med stærk nedsat immunforsvar (f.eks. efter knoglemarvstransplantation) eller hos patienter med nedsat absorption fra mave-tarm-kanalen, kan dosis fordobles til 400 mg. Alternativt kan *i.v.*-administration overvejes.

Varigheden af den forbyggende behandling afhænger af perioden patienten er udsat for risiko.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved administration til patienter med nedsat nyrefunktion, og tilstrækkeligt væskeindtag bør sikres.

Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Ved kreatininclearance <0,2 ml/s (<10 ml/minut) er dosis: 200 mg 2 gange daglig med ca. 12 timers interval.

**Børn**

Svære tilfælde af infektion forårsaget af herpes simplex samt forebyggende behandling af herpes simplex infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar

*2-14 år*

Voksendosis.

*Spædbørn og børn under 2 år*

Halv voksendosis. Ved behandling af herpesinfektion hos neonatale børn anbefales i.v.‑administreret aciclovir.

Langtidsbehandling af hyppigt recidiverende herpes simplex infektioner

Ingen specifikke data er tilgængelige.

Behandling af variceller (skoldkopper)

6 år og derover: 800 mg 4 gange daglig i 5 dage.

2 – < 6 år: 400 mg 4 gange daglig i 5 dage.

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**

Sandsynligheden for nedsat nyrefunktion skal vurderes, og dosis skal eventuelt justeres i overensstemmelse hermed. Tilstrækkeligt væskeindtag bør sikres hos ældre patienter, som får høje doser aciclovir (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for aciclovir, valaciclovir eller over for et eller flere af hjælp­e­stof­ferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af herpes simplex, herpes zoster og varicella skal indledes hurtigst muligt efter første tegn på udbrud.

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

Dosis halveres hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance
<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).

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

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 (se pkt. 5.1).

Væskebalance

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

Probenecid og cimetidin

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

Mycophenolatmofetil (et immunosuppressivt 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.

Et eksperimentielt studie med fem mandlige forsøgspersoner indikerer at samtidig behandling med aciclovir og theophylin øger AUC af den totale administrerede mængde theophyllin med ca. 50 %. Det anbefales at måle plasmakoncentrationerne under samtidig behandling med aciclovir.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Aciclovir kan anvendes under graviditet, når de forventede fordele for moderen opvejer de mulige ukendte 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 indicerer en sammenhæng.

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

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af aciclovir under amning.

Efter oral administration af 200 mg aciclovir 5 gange dagligt 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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er ikke foretaget undersøgelser af aciclovirs indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En påvirkning forventes ikke ud fra de farmakologiske egenskaber for det aktive stof.

**4.8 Bivirkninger**

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

Hyppigheden af bivirkninger nævnt nedenfor er estimater. For størstedelen var der ikke tilstrækkelig data tilgængelig til at beregne hyppigheden. Derudover kan hyppigheden af bivirkninger variere i forhold til indikationen.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

|  |  |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem  |  |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Anæmi, leukopeni, trombocytopeni.  |
| Immunsystemet  |  |
| Sjælden (≥1/10.000 til 1/1000) | Anafylaksi. |
| Nervesystemet og psykiske forstyrrelser |  |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Hovedpine, svimmelhed. |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Uro, forvirring, tremor, ataksi, dysartri, hallucinationer, psykotiske symptomer, 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 (≥1/10.000 til <1/1.000) | Dyspnø. |
| Mave-tarm-kanalen  |  |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Kvalme, opkastning, diaré og abdominal-smerter. |
| Lever og galdeveje  |  |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Reversible stigninger i bilirubin og leverrelaterede enzymer.  |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Hepatitis og gulsot. |
| Hud og subkutant væv  |  |
| Almindelig (≥1/100 til 1/10) | Pruritus og udslæt (herunder fotosensibilitet).  |
| Ikke almindelig (≥1/1000 til 1/100) | Urticaria og øget diffust hårtab.Øget diffust hårtab har været knyttet til mange forskellige sygdomsprocesser og lægemidler, og sammenhængen med behandling med aciclovir er uvis. |
| Sjælden (≥1/10.000 til 1/1000) | Angioødem. |
| Nyrer og urinveje  |
| Sjælden (≥1/10.000 til 1/1.000) | Stigning i plasmacarbamid og creatinin. |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Akut nyresvigt, renale smerter. Renale smerter kan være forbundet med nyresvigt. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |  |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Træthed og feber. |

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

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Aciclovir absorberes kun delvist i mave-tarm-kanalen.

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

Gentagne overdoseringer af peroralt 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 serumkreatinin, plasma­carbamid og efterfølgende nyresvigt.

Neurologiske påvirkninger, herunder konfusion, hallucinationer, agitation, kramper og koma er ligeledes beskrevet i forbindelse med overdosering.

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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Aciclovir er en syntetisk purin nukleosidanalog 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**

Absorption

Aciclovir absorberes kun delvist fra tarmen. Gennemsnitlige maksimale steady state plasmakoncentrationer (Cssmax) efter dosering af 200 mg hver 4. time var 3,1 µMol (0,7 µg/ml), og minimum plasmakoncentrationer (Css min) var 1,8 µMol (0,4 µg/ml). Tilsva­rende Css max-værdier efter dosering af 400 mg og 800 mg givet hver 4. time var 5,3 µMol (1,2 µg/ml) henholdsvis 8 µMol (1,8 µg/ml). Css min-værdierne var 2,7 µMol (0,6 µg/ml) henholdsvis 4 µMol (0,9 µg/ml).

Hos voksne var Css max-værdierne efter 1 times infusion af 2,5 mg/kg, 5 mg/kg og 10 mg/kg henholdsvis 22,7 µMol (5,1 µg/ml), 43,6 µMol (9,8 µg/ml) og 92 µMol (20,7 µg/ml). De tilsvarende Css min-værdier 7 timer senere var henholdsvis 2,2 µMol (0,5 µg/ml), 3,1 µMol (0,7 µg/ml) og 10,2 µMol (2,3 µg/ml).

Hos børn over 1 år blev der set lignende gennemsnitlige Css max- og Css 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 Css max 61,2 µMol (13,8 µg/ml) og Css min 10,1 µMol (2,3 µg/ml). Hos en separat gruppe nyfødte, der blev behandlet med doser på 15 mg/kg hver 8. time, sås tilnærmelsesvis dosis-proportionale stigninger med en Cmax på 83,5 µMol (18,8 µg/ml) og en Cmin på 14,1 µMol (3,2 µg/ml).

Den terminale plasmahalveringstid hos disse patienter var 3,8 timer.

Fordeling

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.

Elimination

Hos voksne er den terminale plasmahalveringstid af aciclovir efter intravenøs indgift ca. 2,9 timer. Størstedelen af lægemiddelstoffet udskilles uomdannet via 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. Gives aciclovir 1 time efter 1 g probenecid, er den terminale halveringstid og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven øget med 18 % henholdsvis 40 %.

Ældre

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.

Nedsat nyrefunktion

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.

**5.3 Non-kliniske 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 spermatogenesen er set hos rotter og hunde, som en del af den overordnede toksicitet. Denne påvirkning er dog kun set i tilfælde, hvor den anvendte aciclovirdosis 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 "Alternova" 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**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 48 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (PVC-Aluminium)

Pakningsstørrelser: 25 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Alternova A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

54773

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. januar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. august 2024