

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zovirax 40 mg/ml oral suspension

Zovirax 80 mg/ml oral suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller:

aciclovir 40 mg respektive 80 mg

Hjälpämnen:

Sorbitol 315 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

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, med undantag av neonatal HSV och allvarliga HSV-infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar.

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

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

Som uppföljande peroral profylax till ovirax infusionssubstansgivnet parenteralt i hög dos mot cytomegalovirusrelaterad (CMV) sjukdom till benmärgstransplanterade (BMT) patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion och äldre

Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion och till äldre p g a risken för nedsatt njurfunktion (se Dosering vid nedsatt njurfunktion).

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Behandling av svåra infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus med undantag av neonatal HSV och allvarliga HSV-infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar.

Den första dosen bör tas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, helst redan i prodromalstadiet eller då lesioner börjar uppträda. *Vuxna*: 200 mg 5 gånger dagligen. 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 intravenös aciklovirbehandling i hög dos mot cytomegalovirusinfektion (CMV) hos benmärgstransplanterade (BMT) patienter.

Vuxna och barn > 12 år: 800 mg var 6:e 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.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion och äldre

Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion och till äldre p g a risken för nedsatt njurfunktion (se Dosering vid nedsatt njurfunktion).

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Doseringstabell:

Patienter med normalt immunförsvar

| | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Svåra herpes simplex-infektioner i hud och slemhinnor Behandlingstid 5-10 dagar | Vuxna och barn > 2 år 200 mgx5 | Barn 3 mån-2 år 100 mgx5 |
| Suppression av recidiverande genitala herpes simplex-infektioner Behandlingstid 6-12 månader | Vuxna 400mgx2 | |
| Vattkoppor. Behandlingstid 7 dagar för vuxna, 5 dagar för barn. | Vuxna: 800 mgx5 | Barn 2-12 år: 20 mg/kgx4 (max 800 mgx4) |
| Herpes zoster. Behandlingstid 7 dagar. | Vuxna 800 mgx5 | |

Patienter med nedsatt immunförsvar

| | | |
|--|---|-----------------------------------|
| Svåra herpes simplex- infektioner i hudochslemhinnor. Behandlingstid 5-10 dagar. | Vuxna 200 mgx5 | |
| Profylax mot herpes simplex-infektioner. Vid mycket starkt nedsatt immunförsvar kan dosen ökas till | Vuxna och barn > 2 år 200 mgx4 400 mgx4 | Barn 3 mån-2 år 100 mgx4 |
| Uppföljande peroral profylax till intravenös aciklovirbehandling mot CMV-infektion hos BMT-patienter. | Vuxna och barn > 12 år 800 mgx4 | Barn < 12år Se Doseringstexten |

Patienter med 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 |

Omräkningstabell för Zovirax oral suspension

| Zovirax oral suspension 40 mg/ml | Zovirax oral suspension 80 mg/ml |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 100 mg- 2,5 ml | 200 mg- 2,5 ml |
| 200 mg- 5 ml | 400 mg- 5 ml |
| 400 mg-10 ml | 800 mg-10 ml |

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aciklovir, valaciklovir eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Aciklovir elimineras genom njurclearance, därför måste dosen justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det är troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och därför ska behovet av dosjustering övervägas i denna patientgrupp. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för att utveckla neurologiska och psykiska biverkningar, därför ska dessa patientgrupper övervakas noga med avseende på dessa biverkningar. I de fall som rapporterats, var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid upphörande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Allvarliga neurologiska och psykiska reaktioner har också rapporterats när aciklovir använts samtidigt med psykoaktiva läkemedel och det är därför viktigt att dosrekommendation följs. Dosminskning eller utsättning av Zovirax bör övervägas vid utveckling av neurologisk eller psykisk reaktion under behandling.

Långvarig eller upprepad behandling med aciklovir till patienter med nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av virusstammar med minskad känslighet och som därmed inte svarar på fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Adekvat hydrering av patienterna bör upprätthållas, särskilt vid behandling med höga doser.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid användning av andra nefrotoxiska läkemedel.

Zovirax oral suspension innehåller sorbitol. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på aciklovir:

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats.

Aciklovir elimineras primärt oförändrat i urinen via aktiv renal tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt som aciklovir och som tävlar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir.

Probenecid och **cimetidin** ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och minskar renalt clearance av aciklovir.

Vid samtidig behandling med aciklovir och **mykofenolatmofetil**, ett immunosuppressivt medel som används av patienter som genomgått transplantation, ses liknande ökning i plasma AUC av såväl aciklovir som den glukuroniderade (icke aktiva) metaboliten av mykofenolatmofetil. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

Effekter av aciklovir på andra läkemedel

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

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

Testikulär atrofi och aspermatogenes har noterats i råtta och hund efter höga parenterala doser av aciklovir. Ingen påverkan på antal spermier, motilitet eller morfologi framkom i 20 patienter efter 6 månaders daglig behandling med 400 till 1000 mg aciklovir.

Graviditet

Det finns måttlig klinisk erfarenhet från gravida. Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om de potentiella fördelarna överväger eventuella okända risker.

I sedvanliga djurförsök påvisades inga embryotoxiska eller teratogena effekter efter systemisk tillförsel av aciklovir (se avsnitt 5.3). I prospektiva studier av ca 550 kvinnor som exponerats systemiskt för aciklovir under graviditetens första trimester har ingen ökad förekomst av ogynnsam fosterpåverkan påvisats.

I en registerstudie av gravida som gjordes efter marknadsgodkännandet av Zovirax ingick dokumenterade utfall av kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir under graviditet. Data från registerstudien visar inte på någon ökning av missbildningar hos de foster som exponerats för aciklovir under graviditeten jämfört med den allmänna populationen.

Amning

Aciklovir passerar över i modersmjölk. Efter perorala doser på 200 mg 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjölk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa

nivåer finns risk för att barnet kan komma att exponeras för aciklovirkoncentrationer upp till 0,3 mg/kg/dygn. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ska administreras till en ammande kvinna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten kliniska status samt biverkningsprofilen för aciklovir ska tas i beaktande när patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner bedöms.

Inga studier har utförts med Zovirax vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner. Dessutom kan eventuellt skadliga effekter på sådana aktiviteter inte förutspås utifrån den aktiva substansens farmakologi. Biverkningar som trötthet och yrsel finns rapporterat vilket bör beaktas eftersom detta kan påverka förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som biverkningarna nedan är presenterade inom är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns inte lämpliga data för att kunna uppskatta frekvensen tillgängliga. Dessutom kan frekvensen för biverkningarna variera beroende på indikation.

Följande konvention har används för att klassificera biverkningarna med avseende på frekvens: 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, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Agitation, konfusion, hallucinationer, psykotiska symtom

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Mycket sällsynta: Tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma

Biverkningarna uppräknade under "*Psykiska störningar*" och "*Centrala och perifera nervsystemet*" är reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion när dosen överskrider den rekommenderade eller hos patienter med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor

Lever och gallvägar

Sällsynta: Övergående stegring av serumbilirubin och leverenzymvärden

Mycket sällsynta: Hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)

Mindre vanliga: Urtikaria, ökat diffust håravfall.

Sällsynta: Angioödem

När det gäller det ökade diffusa håravfallet, en biverkan som har förknippats med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel, har inte något kausalsamband med behandlingen med aciklovir kunnat fastställas.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökning av serumurea och serumkreatinin

Mycket sällsynta: Akut njursvikt, njursmärta (som kan vara förknippad med njursvikt)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet, feber

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet: Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter som har fått i sig en överdos upp till 20 g aciklovir, som engångsdos, har vanligen inte fått någon toxisk effekt. 2 - 2,4 g till 3½-åring samt 20 g till 15-åring gav efter ventrikeltömning ej några symtom, medan 20 g till vuxen gav lindrig intoxikation. Upprepad oavsiktlig överdosering av oral aciklovir under flera dagar har sammankopplats med biverkningar från magtarmkanalen (såsom illamående och kräkningar) och neurologiska biverkningar (huvudvärk och förvirring).

Symtom: Illamående, kräkningar. Njurpåverkan, eventuellt leverpåverkan. Tremor, letargi, agitation. Neurologiska biverkningar som yrsel, desorientering, hallucinationer, somnolens, kramper och koma främst vid höga intravenösa doser. Överdoser av intravenöst aciklovir har gett upphov till förhöjda nivåer av serumkreatinin, blodurea och påföljande njursvikt.

Behandling: Patienten skall noggrant observeras efter tecken på toxicitet. Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Symtomatisk terapi. Substansen är dialyserbar och hemodialys ökar kraftigt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett alternativ vid symtomatisk överdosering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en acyklisk 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 Zovirax 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 virus replikationen 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 jämviktsskoncentrationer i plasma:

| <i>Dos var 4:e timme</i> | <i>Plasmakoncentration</i> mikromol/l (min.-max.) |
|--------------------------|---|
| 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.

Pediatrisk population

Hos neonatala (0-3 månader) som behandlats med 10 mg/kg givet som en timmes infusion var åttonde timme var $C_{ss_{max}}$ 61,2 mikromolar (13,8 mikrogram/ml) och $C_{ss_{min}}$ 10,1 mikromolar (2,3 mikrogram/ml). I en grupp av neonatala behandlade med 15 mg/kg var åttonde timme uppvisades en ungefärlig dosproportionell ökning, med ett C_{max} på 83,5 mikromolar (18,8 mikrogram/ml) och ett C_{min} på 14,1 mikromolar (3,2 mikrogram/ml).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Subkutan administrering av aciklovir i internationellt accepterade studier visade inte på någon embryotoxicitet eller teratogenicitet i råtta eller kanin. I en studie på råtta med okonventionellt upplägg sågs fosterpåverkan, dock endast vid så höga subkutana doser att modertoxicitet orsakades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol, mikrokristallin cellulosa, metyl- och propylparahydroxibensoat (E218 respektive E216), sorbitol, smakämne (banan/vanilj respektive apelsin), renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 mg/ml: Brun glasflaska med barnskyddande PP/LDPE förslutning, innehåller 125 ml oral suspension

80 mg/ml: Brun glasflaska med barnskyddande PP/LDPE förslutning, innehåller 100 ml oral suspension

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg/ml: 10625

80 mg/ml: 11199

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: *40 mg/ml:*1987-06-12 *80 mg/ml:* 1990-06-15

Förnyat godkännande: *40 mg/ml:* 2014-02-28 *80 mg/ml:* 2014-02-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-02