

## Preparatomtale (SPC)

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zovirax 80 mg/ml mikstur, suspensjon

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Aciklovir 80 mg/ml.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1575 mg sorbitol per 5 ml.

Dette legemidlet inneholder 1 mg metylhydroksybenzoat (E 218).

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg propylhydroksybenzoat (E 216).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mg benzylalkohol per 5 ml mikstur.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1

### 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjon(er)

Alvorlige infeksjoner forårsaket av Herpes simplex-virus i hud og slimhinner inkludert primær og residiverende Herpes genitalis (unntatt neonatal HSV og alvorlig HSV infeksjon hos barn med nedsatt immunforsvar). Supprimerende behandling av Herpes genitalis hos pasienter med svært hyppig residiv. Profylakse mot Herpes simplex-infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter i utsatte perioder. Akutte tilfeller av Herpes zoster-infeksjoner hvor et alvorlig sykdomsforløp kan forventes.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

*Herpes simplex-infeksjoner:*

**Voksne og barn > 2 år:** 200 mg (2,5 ml) hver 4. time i den våkne delen av døgnet, dvs. 5 ganger daglig. Den første dosen bør tas så tidlig som mulig i sykdomsforløpet. Ved behandling av residiverende infeksjon bør behandlingen startes allerede i prodromalstadiet eller når lesjonene begynner å vise seg. Behandlingen bør vare i 5-10 dager avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad.

*Supprimerende behandling av genital Herpes simplex:*

**Voksne:** 800 mg (10 ml) daglig fordelt på 2 eller 4 doseringstilfeller. Lavere dose kan iblant være tilstrekkelig. Sammenhengende behandling bør vanligvis ikke strekke seg utover 3–6 måneder. Behandlingen bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av genital herpes simplex.

Enkelte immunkompetente pasienter kan oppleve gjennombruddsinfeksjoner ved en total daglig dose på 800 mg (10 ml) aciclovir.

Det finnes ingen tilgjengelige data på suppresjon av herpes simplex infeksjoner hos immunkompetente barn.

*Profylakse av Herpes simplex-infeksjoner i immunkompromitterte pasienter:*

**Voksne og barn > 2 år:** 200 mg (2,5 ml) 4 ganger daglig, med ca. 6 timers mellomrom. I alvorlig immunkompromitterte pasienter eller pasienter med nedsatt absorpsjon fra tarmen kan dosen fordobles til 400 mg. Tiden med profylaktisk behandling avhenger av perioden pasienten er utsatt for risiko.

*Herpes zoster-infeksjoner*

**Voksne:** 800 mg (10 ml) hver 4. time i den våkne delen av døgnet, dvs 5 ganger daglig. Behandlingen skal vare i 7 dager. Behandlingen bør initieres så snart som mulig etter utslettets frembrudd.

### **Eldre**

Muligheten for nedsatt nyrefunksjon må vurderes hos eldre, og dosen skal justeres deretter (se avsnitt "Nedsatt nyrefunksjon" under). Adekvat hydrering må opprettholdes hos eldre pasienter som bruker høye doser av aciklovir.

### **Nedsatt nyrefunksjon**

Forsiktighet bør utvises og adekvat hydrering bør opprettholdes ved aciklovirbehandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ved behandling av herpes simplex infeksjoner hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/minutt) justeres dosen til 200 mg aciklovir (2,5 ml) 2 ganger daglig, med 12 timers intervall.

Ved behandling av herpes zoster infeksjoner hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/minutt) gis 800 mg aciklovir (10 ml) 2 ganger daglig med 12 timers intervall. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-25 ml/minutt) gis 800 mg aciklovir (10 ml) 3 ganger daglig med ca. 8 timers intervall.

Ved profylakse av herpes simplex infeksjoner hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, vil ikke de anbefalte perorale dosene medføre akkumulerte nivåer av aciklovir som er høyere enn det som er påvist som sikkert ved i.v. infusjon. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/minutt) anbefales imidlertid en dosejustering til 200 mg aciklovir (2,5 ml) to ganger daglig med ca. 12-timers intervaller.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor aciklovir, valaciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Aciklovir elimineres renalt. Adekvat hydrering må opprettholdes ved høye doser oral aciklovir for å unngå nyreskade som kan føre til nedsatt nyrefunksjon. Risiko for nedsatt nyrefunksjon øker ved samtidig bruk med andre nefrotoksiske legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon medfører risiko for akkumulering av aciklovir og dermed økt risiko for reversible nevrologiske og psykiatriske bivirkninger. Disse bivirkningene er vanligvis reversible ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.8). Eldre pasienter og andre pasientgrupper med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye med hensyn til slike effekter og dosereduksjon skal vurderes (se pkt. 4.2). En adekvat hydrering bør også opprettholdes i denne pasientgruppen.

Forlengede eller repeterte behandlinger med aciklovir hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar kan resultere i seleksjon av virusstammer med redusert sensitivitet overfor aciklovir, som kanskje ikke vil respondere optimalt på behandling (se pkt. 5.1)

Dette legemidlet inneholder 1575 mg sorbitol per 5 ml. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder metylhydroksybenzoat (E 218) og propylhydroksybenzoat (E 216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mg benzylalkohol per 5 ml mikstur. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gaspingsyndrom») hos små barn. Må ikke gis til nyfødte (opp til 4 uker gamle).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### Teofyllin

Eksperimentelle studier på 5 mannlige pasienter viser at samtidig behandling med teofyllin og aciklovir øker AUC av teofyllin gitt peroralt, med 50 %. Ved samtidig bruk anbefales konsentrasjonsbestemmelser av teofyllin i plasma.

##### Cimetidin

Cimetidin minsker renal clearance av aciklovir og AUC øker med ca. 20 %.

##### Probenecid

Probenecid minsker renal clearance av aciklovir og AUC øker med 40 %.

##### Litium

Det er rapportert et tilfelle der i.v. aciklovir gitt i høye doser samtidig med litium trolig var årsak til svært høye serumkonsentrasjoner av litium. Dette er i så fall en svært alvorlig interaksjon, og i denne situasjonen anbefales nøye overvåkning av serumlitium-konsentrasjonen.

Aciklovir utskilles hovedsakelig uforandret i urinen blant annet ved tubulær sekresjon. Samtidig bruk av andre legemidler som utskilles på samme måte, kan øke plasmakonsentrasjonen av aciklovir. Det er sett økning i plasma AUC for aciklovir og den inaktive metabolitten til mykofenolatmofetil (immunosuppressivt middel som brukes ved transplantasjoner), når disse tas samtidig.

Dosejustering er imidlertid ikke nødvendig, på grunn av aciklovir sitt vide terapeutiske vindu.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Graviditet*

Utfall av graviditet hos kvinner som ble behandlet med en eller annen formulering av aciklovir under svangerskapet er registrert i et postmarketingregister. Denne dokumentasjonen har ikke vist noen økning i antall misdannelser blant barn av mødre som hadde fått aciklovir sammenlignet med den øvrige populasjonen. Det er heller ingen spesielle eller gjennomgående trekk ved misdannelsene som kan antyde en felles årsak. Systemisk administrasjon av aciklovir i konvensjonelle studier i kanin, rotte og mus har ikke vist embryotoksiske eller teratogene effekter. I studier utført med ukonvensjonell metodikk på rotter er det observert effekter på foster, men kun ved såpass høye doser at toksisitet hos den drektige rotten forekom (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene er usikker. Bruk under graviditet bør unngås hvis ikke fordelene oppveier en mulig risiko.

##### *Amming*

Aciklovir går over i morsmelk fra 0,6-4,1 ganger plasmakonsentrasjonen. Det er beregnet at behandling med 200 mg 5 ganger daglig vil kunne eksponere diende barn for en 0,3 mg/kg/dag. Preparatet bør ikke brukes under amming.

##### *Fertilitet*

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om aciklovirs virkning på human kvinnelig fertilitet. I en studie av 20 mannlige pasienter med normal spermieproduksjon, hadde orale doser av aciklovir på opp til 1 g per dag i seks måneder, ingen klinisk signifikant effekt på antall spermier, spermienes motilitet

eller morfologi. Studier i mus har ikke vist effekt på fertilitet etter oral dosering, men det har vært rapportert testikulær atrofi hos rotter og aspermatogenese hos hunder ved høye doser (Se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Man må tenke på pasientens kliniske status og Zovirax' bivirkningsprofil når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes. Det har ikke vært utført studier som har undersøkt effekten av Zovirax på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Videre kan ikke en skadelig effekt av slike aktiviteter forutses ut i fra den aktive substansens farmakologi.

#### 4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen er hudutslett som opptrer hos ca 3 % av pasientene.

Bivirkningene under er listet etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) inkludert isolerte rapporter. Vanlige og mindre vanlige bivirkninger er i alminnelighet fastslått ut fra data fra kliniske studier. Svært sjeldne bivirkninger er i alminnelighet fastslått fra spontane rapporter etter markedsføring.

##### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: Anemi, leukopeni og trombocytopeni

##### Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaksi

##### Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet

Svært sjeldne: Agitasjon, forvirring, tremor, ataksi, taleforstyrrelser, hallusinasjoner, psykotiske symptomer, kramper, somnolens, encefalopati, koma.

De overnevnte nevrologiske reaksjoner er i alminnelighet reversible og vanligvis rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller med andre predisponerende faktorer (Se pkt. 4.4).

##### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Dyspné

##### Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter

##### Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Forbigående økning i bilirubin og leverenzymmer

Svært sjeldne: Hepatitt, gulsott

##### Hud- og underhudsykdommer

Vanlig: Pruritus, hudutslett (inkludert fotosensitivitet)

Mindre vanlige: Urtikaria, tiltagende diffust håravfall (Tiltagende diffust håravfall er assosiert med diverse sykdommer og legemidler, derfor er en sammenheng med aciklovirbehandlingen usikker)

Sjeldne: Angioødem

### Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne:

Svært sjeldne:

Økning i serumureat og serumkreatinin

Akutt nyresvikt, smerter i nyrene.

Smerter i nyrene kan være assosiert med nyresvikt.

### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig:

Tretthet, feber

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn: Aciklovir blir bare delvis absorbert i gastrointestinaltractus. Pasienter har tatt overdoser på opp til 20 g aciklovir som enkeltdose uten toksiske effekter. Gjentatte overdoser av aciklovir oralt over flere dager har ført til gastrointestinale reaksjoner (som kvalme og oppkast) og nevrologiske reaksjoner (hodepine og forvirring). Overdose av intravenøs aciklovir har gitt forhøyet serumkreatinin og serumureat og påfølgende nyresvikt. Nevrologiske reaksjoner som forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, slag og koma er sett i sammenheng med overdosering intravenøst. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Hemodialyse forsterker utskillelsen av aciklovir fra blodet, og kan derfor brukes som behandling ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

*Farmakoterapeutisk gruppe:*

Direktevirkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider, unntatt reverstranskriptasehemmere.

ATC kode: J05A B01.

*Virkningsmekanisme:* Aciklovir fosforileres til den aktive metabolitten aciklovirtrifosfat i den herpesinfiserte cellen ved tilstedeværelse av Herpes simplex-kodet thymidinkinase. Aciklovirtrifosfat interferer med virusets DNA-polymerase og DNA-replikasjon. Inkorporering av aciklovirtrifosfat i virus-DNA resulterer i kjedeterminering.

*Farmakodynamiske effekter:* Aciklovir har med hemmende aktivitet in vitro og in vivo overfor humane herpes virus, inkludert Herpes simplex virus (HSV) type 1 og 2, Varicella zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV) og Cytomegalovirus (CMV).

Aciklovirs aktivitet overfor HSV1, HSV2, VZV, EBV og CMV er svært selektiv. Toksisitet overfor pattedyrceller er lav, da normale cellulære prosesser i ikke-infiserte celler påvirkes bare i ubetydelig grad. Resultater fra kliniske studier kan tyde på at tidlig behandling av Herpes zoster med aciklovir har en positiv effekt på smerter og kan redusere insidensen av postherpetisk neuralgi.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Aciklovir absorberes delvis fra tarmen. Den gjennomsnittlige orale biotilgjengeligheten varierer mellom 10 og 20 %. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 60-90 minutter. Absorbert mengde

øker ikke proporsjonalt med økende dose. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{ssmax}$ ) er 0,7 mikrogram/ml (3,1 mikromol) ved steady state etter doser på 200 mg administrert hver fjerde time.  $C_{ssmax}$ -nivåer observert etter orale doser på 400 mg og 800 mg administrert hver fjerde time, er henholdsvis 1,2 og 1,8 mikrogram/ml (5,3 og 8 mikromol).

#### Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum på omtrent 26 liter ved steady state indikerer at aciklovir fordeles i total mengde kroppsvæske. Siden proteinbindingen er relativt lav (9–33 %), forventes det ikke interaksjoner som skyldes fortrenghing av bindingssete. Konsentrasjonen av aciklovir i cerebrospinalvæsken er omtrent 50 % av plasmakonsentrasjonen ved steady-state.

#### Biotransformasjon

Aciklovir utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. 9-karboksymetoksymetylguanin er den eneste kjente metabolitten av aciklovir og utgjør omtrent 10–15 % av dosen.

#### Eliminasjon

Halveringstiden for aciklovir er 2,9 timer etter intravenøs dosering. Renal clearance av aciklovir er vesentlig større enn kreatininclearance, noe som indikerer at tubulær sekresjon, i tillegg til glomerulær filtrasjon, bidrar til renal eliminasjon av legemidlet.

#### Pediatrisk populasjon

Hos neonatale barn (0 til 3 måneder) behandlet med en dose på 10 mg/kg administrert via infusjon over en periode på 1 time hver 8. time, var  $C^{ss}_{max}$  observert til 61,2 mikromolar (13,8 mikrogram/ml) og  $C^{ss}_{min}$  ble observert til 10,1 mikromolar (2,3 mikrogram/ml). En separat gruppe neonatale barn behandlet med 15 mg/kg hver 8. time viste tilnærmet proporsjonal doseøkning, med  $C_{max}$  på 83,5 mikromolar (18,8 mikrogram/ml) og  $C_{min}$  på 14,1 mikromolar (3,2 mikrogram/ml).

#### Andre spesielle pasientgrupper

Halveringstiden og total clearance av aciklovir er avhengig av nyrefunksjonen. Derfor anbefales dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.2). Hos pasienter med kronisk nyresvikt var den gjennomsnittlige halveringstiden 19,5 timer. Gjennomsnittlig halveringstid ved hemodialyse var 5,7 timer. Plasmanivå av aciklovir ble redusert med 60 % under dialyse. Hos eldre reduseres clearance med økende alder, assosiert med redusert kreatininclearance, selv om det er liten endring i halveringstiden.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og karsinogenitet.

I konvensjonelle reproduksjonsstudier er det ikke sett misdannelser. I et spesialstudie er det sett hode- og hale misdannelser etter subkutan administrering av høye doser på dag 11 og 21 av drektigheten hos rotter. Det er også sett tilsvarende skader i in vitro systemer der 9,5 dagers rottefoster er kultivert i 48 timer i konsentrasjoner ved høye konsentrasjoner av aciklovir. Dette indikerer at aciklovir kan påvirke fosterutviklingen direkte.

Det har vært rapportert testikulær atrofi hos rotter og aspermatogenese hos hunder ved doser på 80–320 mg/kg/dag.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Sorbitolløsning 70 % (E 420), glyserol, dispersibel cellulose, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, appelsinaroma (inneholder benzylalkohol), rensset vann.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke aktuelt

## **6.3 Holdbarhet**

Tre år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flaske: 100 ml

Måleskje

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke aktuelt

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline AS  
Postboks 180 Vinderen  
0319 Oslo  
Tlf: 22 70 20 00

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

7645

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE**

10.06.91/02.08.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

07.12.2021