

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aciklovir Norfri 5% hudstift

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g hudstift inneholder: Aciklovir 50 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Butylhydroksytoluen 0,2 mg/g

Ricinusolje 576 mg/g

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hudstift

Hvit til svakt gul, rund stift.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

2 x 3 g: Symptomatisk behandling av prodrom og tidlige former av residiverende munnsår forårsaket av Herpes Simplex-virus.

3 g: Behandling av tidlige tegn på munnsår forårsaket av herpes simplex virus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn:

Hudstiften påsmøres hver 4. time i den våkne delen av døgnet, dvs. 5 ganger daglig. Aciklovir hudstift bør smøres på lesjonene eller lesjoner under utvikling så snart som mulig, fortrinnsvis under de tidligste stadier (prodrom eller erytem). Behandlingen kan også startes under senere stadier (papel eller blære). Behandlingen bør vare i 5 dager. Dersom såret ikke er tilhelet kan behandlingen utvides til 10 dager.

Administrasjonsmåte

Stiften skal kun brukes av én pasient, og ikke deles med andre. Hvis stiften er oppvarmet, for eksempel i hånden eller i lommen, blir den mykere og lettere å påføre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aciklovir, valaciklovir, butylhydroksytoluen (se pkt.4.4) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aciklovir Norfri hudstift bør ikke påsmøres slimhinner, for eksempel i munnen, øynene eller vagina, da stiftet kan irritere. Særlig forsiktighet må utvises for å unngå feilbruk av stiftet i øynene. Hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar (for eksempel aidspasienter eller pasienter som nylig har gjennomgått benmargstransplantasjon) bør oral administrasjon vurderes. Slike pasienter bør rådes til å oppsøke lege for behandling av alle infeksjoner.

Aciklovir Norfri hudstift inneholder butylhydroksytoluen og ricinusolje som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring med behandling av barn under 12 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

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 så høye subkutane doser at toksisitet hos den drektige rotten forekom (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Den kliniske relevansen av disse funnene er usikker. Systemisk eksponering av aciklovir etter topikal applisering er svært lav. Preparatet bør likevel bare brukes under graviditet dersom fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Aciklovir går over i morsmelk, men systemisk absorpsjon etter lokal administrering er minimal. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om aciklovirs virkning på fertilitet hos kvinner. 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 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Systemisk eksponering av aciklovir etter topikal applisering er svært lav.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aciklovir Norfri hudstift har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er presentert i henhold til MedDRAs klassifisering av organsystem og frekvens. Den følgende konvensjonen ble brukt for å klassifisere bivirkningsfrekvenser: Vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Bivirkningsfrekvensene er fastslått ut fra data fra kliniske studier hvor Zovirax øyesalve 3 % er blitt brukt. På grunn av de registrerte bivirkningenes natur er det vanskelig å

utvetydig fastslå hvilke bivirkninger som relaterer seg til legemidlet og hvilke som har sin årsak i sykdommen.

Organsystem	Frekvens	Bivirkningar
Hud og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Forbigående brennende følelse eller stikking etter påføring. Mild uttørking eller avflassing av hud. Kløe.
	Sjeldne	Erytem. Kontaktdermatitt umiddelbart etter påføring. I sensitivitetstester har dette for det meste vært forårsaket av hjelpestoffer i krembasen og ikke aciklovir
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner som inkluderer angioødem og urtikaria

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.

4.9 Overdosering

Risiko for overdosering er usannsynlig. En hudstift à 3 g inneholder kun 150 mg aciklovir og det er liten sannsynlighet for bivirkninger om innholdet inntas peroralt. Aciklovir kan dialyseres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel, nukleosidanalogue
ATC-kode: D06BB03

Etter å ha trengt inn i en celle som er infisert med herpes simplex virus, omdannes aciklovir til virkestoffet aciklovirtrifosfat. Dette hemmer replikasjonen av virus-DNA uten å påvirke normale prosesser i cellen.

Aciklovir utrydder ikke latente virusarter.

Virkningsmekanisme: Aciklovir fosforlyseres til den aktive metabolitten aciklovirtrifosfat i den herpesinfiserte cellen ved tilstedeværelse av Herpes simplex-kodet thymidinkinase. Aciklovirtrifosfat er hemmer av, og substrat for herpespesifikk DNA-polymerase, og forhindrer virusets DNA-syntese uten å påvirke normale cellulære prosesser.

Kliniske studier:

Aciklovir krem: I to multisenter, dobbelt-blinde, randomiserte kliniske studier som involverte 1385 personer som ble behandlet over en periode på 4 dager for tilbakevendende herpes labialis, ble aciklovir krem sammenlignet med vehikkelkrem.

Basert på sammenslåtte data fra de to studiene, var den gjennomsnittlige tiden fra oppstart av behandlingen til heling (varighet av utbrudd) 4,6 dager ved bruk av aciklovirkrem og 5,0 dager ved bruk av vehikkelkrem ($p < 0,001$).

Median varighet av opplevd smerte var 2,9 dager ved bruk av aciklovirkrem, og 3,0 dager ved bruk av vehikkelkrem, med en korresponderende hasardratio på 1,21 ($p < 0,001$).

Totalt sett startet ca 60 % av personene behandling på et tidlig lesjonsstadium (prodrom eller erytem) og 40 % på et sent lesjonsstadium (papel eller blære). Det var lignende effekt av Zovirax vs vehikkelkrem i de to gruppene.

For personer som startet behandling før utviklingen av blære, var andelen som ikke utviklet blærer lik i de to behandlingsgruppene (30 % i aciklovirkrem-gruppen vs. 28 % i vehikkelkrem-gruppen) med en korresponderende odds ratio på 1,1 ($p=0,372$).

Aciklovir hudstift er en ny legemiddelform.

I 2 kliniske studier er aciklovir hudstift vist å være bedre enn placebo (tid til tilheling, dager, 95 % KI: 1,55-4,16), og å ikke ha dårligere effekt enn aciklovir 5 % krem (tid til tilheling, dager, 95 % KI: -0,55-0,27).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Da konsentrasjonen i plasma er minimal, er systemisk påvirkning ikke forventet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Mutagenitet: Basert på et bredt spekter av mutagenitetstester *in vitro* og *in vivo* er det lite trolig at aciklovir vil utøve en genetisk risiko for menneske.

Karsinogenisitet: Aciklovir var ikke karsinogent i langtidsstudier utført på rotter og mus.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ricinusolje
Hardfett
Karnaubavoks (E903)
Hvit vaselin (E905)
Bivoks (E901)
Oktyldodekanol
Butylhydroksytoluen (E321)
Vaniljearoma.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning med stiftbeholder (polystyren) med lokk og skruanordning (acetalplast).

Beholderen inneholder 3 g hudstift.

Pakningsstørrelser: 3 g og 2 x 3 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11848

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.12.2018

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2019