

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir Orion 200 mg tabletit
Aciclovir Orion 400 mg tabletit
Aciclovir Orion 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200, 400 tai 800 mg asikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Aciclovir Orion 200 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 9 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”200”.

Aciclovir Orion 400 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 11 mm.

Aciclovir Orion 800 mg tabletti:

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin pituus on 19,3 mm ja leveys 10,5 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, mukaan lukien genitaalierpeksen primaari-infektiot ja residiivit (lukuun ottamatta neonataalisia HSV-infektioita ja vaikeita HSV-infektioita lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste).

Usein toistuvien *Herpes simplex* -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste.
Herpes simplex -infektioiden profylaksia potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Vyöruusun (*Herpes zoster*) hoito.

Vesirokon (*Varicella zoster* -infektiot) hoito lapsilla ja aikuisilla, joille taudin katsotaan olevan vaarallinen esimerkiksi muun sairauden vuoksi.

Herpes simplex- ja *Herpes zoster*- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia luuytimensiirtopotilaille (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Herpes simplex -infektioiden hoito:

200 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoito kestää viisi vuorokautta, mutta vaikeissa primaari-infektioissa pitempi hoitoaika voi olla tarpeen.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa 400 mg:aan tai vaihtoehtoisesti voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Hoito on aloitettava mahdollisimman varhaisessa infektion vaiheessa; residiiveissä ensimmäisten infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai heti leesioiden ilmaannuttua.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste:

Estohoito on aloitettava potilailla, joilla laboratoriotesteissä varmistettu *Herpes simplex* -infektio toistuu useita kertoja vuodessa.

200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein, siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana tai 400 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Annostusta voidaan mahdollisesti pienentää 200 mg:aan kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein tai jopa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein hoitotuloksen siitä kärsimättä. Annoksella 800 mg/vrk saattaa joillakin potilailla esiintyä uusintainfektioita. Hoidossa on pidettävä säännöllisiä taukoja 6–12 kuukauden välein, jotta mahdolliset muutokset taudin luonnollisessa kulussa voidaan havaita.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste:

200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esimerkiksi luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa (400 mg neljästi vuorokaudessa) tai vaihtoehtoisesti voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Vyöruusun (*Herpes zoster*) ja vesirokon (*Varicella zoster*) hoito:

800 mg viidesti vuorokaudessa (noin 4 tunnin välein) 7 päivän ajan.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esimerkiksi luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Hoito on aloitettava mahdollisimman pian infektion puhkeamisen jälkeen: *Herpes zoster* -infektion hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen. Vesirokon hoito on aloitettava 24 tunnin kuluessa iho-oireiden ilmaantumisesta potilaalle, joilla on normaali immuunivaste. Aciclovir Orion ei sovi vesirokon profylaksiaan terveille henkilöille.

Herpes simplex- ja *Herpes zoster*- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla ja luuytimensiirtopotilailla:

800 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista asikloviirilääkitystä edeltää yleensä noin kuukauden mittainen laskimoon annettu lääkitys. Luuytimensiirtopotilailla hoidon pitää jatkua noin 6 kuukauden ajan. Pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavia on hoidettu klinisissä tutkimuksissa 12 kuukautta, mutta potilaat saattavat hyötyä myös tätä pitemmästä hoitoajasta.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoito lapsilla, joilla on normaali immuunivaste:

Lapset, joiden ikä on 3 kk– alle 2 vuotta: 100 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein annettuna siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoitoaika on 5 vuorokautta.

2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 200 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein annettuna siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoitoaika on 5 vuorokautta.

Herpes simplex -infektioiden estohoito lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste:

Lapset, joiden ikä on 3 kk– alle 2 vuotta: 100 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein annettuna.

2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein annettuna.

Vesirokon (*Varicella zoster*) hoito:

yli 6-vuotiaat	800 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa
2–6-vuotiaat	400 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa
alle 2-vuotiaat	200 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa

Hoitoaika on 5 vuorokautta.

Annos voidaan laskea tarkemmin painon perusteella antamalla asikloviiria 20 mg/kg (kerta-annos ei kuitenkaan saa olla yli 800 mg) neljästi vuorokaudessa. Nestemäinen lääke muoto voi olla sopivampi pikkulapsille.

Varicella zoster -infektioiden hoidossa hoito kannattaa antaa laskimoon lapsille, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen on pidettävä mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. alla kohta Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Suuria asikloviiriannoksia suun kautta saavien iäkkäiden potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Herpes simplex -infektioiden hoidossa tai profylaksiassa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan annoksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Vesirokon ja vyöruusun hoidossa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan annosta 800 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (kreatiniinipuhdistuma 10–25 ml/min), suositellaan annosta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein.

Antotapa

Suun kautta.

Aciclovir Orion -tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Suuria asikloviiriannoksia saavien potilaiden riittävästä nesteen saannista on huolehdittava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asikloviirille, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suuria asikloviiriannoksia saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Käyttö potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt sekä iäkkäillä potilailla:
Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja sen vuoksi annosta on muutettava, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten tälle potilasryhmälle annettavan annoksen muuttamista on harkittava. Neurologisten häiritsevien vaikutusten riski on suurentunut sekä iäkkäillä että munuaisten vajaatoimintapotilailla. Heitä on tarkkailtava huolellisesti tällaisten vaikutusten havaitsemiseksi. Ilmoitetuissa tapauksissa nämä reaktiot korjaantuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviiri-hoitojaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Asikloviirihoitoon jatkaminen ei ehkä tehoa näihin viruskantoihin (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät tällä hetkellä ole riittäviä, jotta voitaisiin todeta asikloviirihoitoon vähentävän vesirokon komplikaatioiden ilmaantuvuutta potilailla, joilla on normaali immuunivaste.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomassa muodossa virtsaan aktiivisen munuaistiehyiden erityksen kautta. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tämän mekanismin kanssa, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta. Myös asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (eliminsiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen suurenemista on havaittu, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Kokeellinen tutkimus viidellä miespuolisella tutkittavalla viittaa siihen, että samanaikainen asikloviirihoito suurentaa teofylliinin kokonaisannoksen AUC-arvoa noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuus on suositeltavaa mitata samanaikaisen asikloviirihoitoa aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asikloviirin käyttöä voi harkita vain, kun mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin tuntemattomien riskien mahdollisuus.

Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Rekisteri ei osoita synnyntäisten epämuodostumien määrän lisääntymistä asikloviirille altistuneilla verrattuna normaaliin väestöön eikä synnyntäisissä

epämuodostumissa ollut mitään erityistä tai tyypillistä piirrettä, joka viittaisi yhteiseen aiheuttajaan. Prekliinisten löydösten kliininen merkitys on epäselvä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Kun asikloviiriä on annettu 200 mg viidesti päivässä suun kautta, rintamaidosta on mitattu lääkeainepitoisuuksia, jotka ovat olleet 0,6–4,1-kertaisia vastaaviin plasmapitoisuuksiin verrattuna. Näillä pitoisuuksilla imetettävän lapsen mahdollisesti saama asikloviiriannos voisi olla enintään 0,3 mg/kg/vrk. Varovaisuutta on tämän vuoksi noudatettava, jos asikloviiriä annetaan imettävälle äidille.

Hedelmällisyys

Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Tutkimuksessa asikloviiriä annettiin enintään 1 g vuorokaudessa suun kautta enimmillään kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan. Ks. prekliiniset tutkimukset kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn arvioinnissa on otettava huomioon potilaan kliininen tila ja asikloviirin haittatahtumaprofiili.

Asikloviirin vaikutuksia ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu. Lääkeaineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevat yleisyydenluokitukset ovat arvioita. Suurimpaan osaan haittavaikutuksista ei ollut saatavilla riittävästi tietoa yleisyyden arviointiin. Haittavaikutusten ilmaantuminen voi myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos				Anemia, leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Psykkiset häiriöt ^{*)}				Aistiharhat, psykoottiset oireet
Hermosto ^{*)}	Päänsärky, heitehuimaus			Agitaatio, sekavuus, vapina, haparointi, dysartria, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu			
Maksa ja sappi			Ohimeneviä bilirubiini-	Hepatiitti, keltaisuus

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
			ja maksaentsyymiarvojen nousua	
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma (myös valoyliherkkyys)	Urtikaria, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö ^{**)}	Angioedeema	
Munuaiset ja virtsatiet			Veren urea- ja kreatiniinitason nousu	Akuutti munuaisten toiminnanvajaus. munuaiskipu. Munuaiskipu voi liittyä munuaisten toiminnanvajakseen ja kristalluriaan.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, kuume			

^{*)} Nämä tapahtumat ovat yleensä korjaantuvia ja niitä on raportoitu pääasiassa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

^{**)} Moniin tautiprosesseihin ja lääkkeisiin liittyy kiihtynyttä laaja-alaista hiustenlähtöä. Ilmiön mahdollinen yhteys asikloviirihoitoon on epäselvä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Asikloviiri imeytyy ruuansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat ottaneet jopa 20 gramman yliannoksia kerta-annoksena, yleensä ilman toksisia vaikutuksia. Vahingossa, toistuvasti, usean päivän ajan suun kautta otettuihin yliannostuksiin on liittynyt ruuansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointia ja oksentelua) sekä neurologisia haittavaikutuksia (päänsärkyä ja sekavuutta).

Laskimonsisäinen asikloviirin yliannostus on johtanut seerumin kreatiniinipitoisuuden ja veren ureatypen nousuun ja edelleen munuaisten vajaatoimintaan. Neurologisia oireita, kuten sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa, on kuvattu laskimoon annetun yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Yliannoksen saaneita potilaita on seurattava tarkkaan myrkytysoireiden varalta. Hemodialyysi lisää huomattavasti asikloviirin poistumista verenkierrosta, ja sitä voidaan harkita oireita aiheuttavan yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01

Asikloviiri on synteettinen puriininukleosidianalogi, jolla on *in vitro* ja *in vivo* estävä vaikutus ihmisen herpesviruksia vastaan, mukaan lukien *Herpes simplex* -virustyyppit 1 ja 2 (HSV-1, HSV-2) ja *Varicella zoster* -virus (VZV). Asikloviirin estovaikutus HSV-1-, HSV-2- ja VZV-virushoidossa on erittäin selektiivinen. Normaalien, infektoitumattomien solujen tymidiinikinaasientsyymi (TK) ei käytä asikloviiriä tehokkaasti substraattina, minkä vuoksi aineen toksisuus nisäkkäiden isäntäsoluille on vähäistä. HS- ja VZ-virusten koodaama TK muuntaa asikloviirin kuitenkin nukleosidianalogi asikloviirimonofosfaatiksi, joka muuntuu edelleen difosfaatiksi ja lopuksi trifosfaatiksi soluentsyymien vaikutuksesta. Asikloviiritrifosfaatti estää viruksen DNA-polymeraasia ja viruksen DNA-replikaation, ja tämä inkorporoituminen DNA:han saa aikaan ketjun päättymisen.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviiri-hoitojaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Nämä kannat eivät välttämättä enää reagoi asikloviirihoidolle. Useimmat kliiniset isolaatit, joiden herkkyys on alentunut, ovat olleet tymidiinikinaasipuutteisia kantoja, mutta on myös raportoitu kantoja, joissa on viruksen tymidiinikinaasin tai DNA-polymeraasin muutoksia. HSV-isolaattien altistus asikloviirille *in vitro* voi myös johtaa vähemmän herkkien kantojen syntyyn. HSV-isolaattien *in vitro* -herkkyystason asikloviirille ja hoidolle saavutetun kliinisen vasteen välistä yhteyttä ei tunneta.

5.2 Farmakokineetiikka

Asikloviiri imeytyy ruuansulatuskanavasta vain osittain. Asikloviirin farmakokineetiikka ei ole lineaarista. Biologinen hyötöosuus laskee annosta suurennettaessa 200 mg:sta 800 mg:aan. Keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen oli 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja alin pitoisuus ($C_{ss \min}$) 1,8 mikromol (0,4 mikrog/ml). Vastaava $C_{ss \max}$ neljän tunnin välein annetun 400 mg:n annoksen jälkeen oli 5,3 mikromol (1,2 mikrog/ml) ja 800 mg:n annoksen jälkeen 8 mikromol (1,8 mikrog/ml) sekä vastaava $C_{ss \min}$ 2,7 mikromol (0,6 mikrog/ml) ja 4 mikromol (0,9 mikrog/ml).

Aikuisilla terminaalinen puoliintumisaika laskimoon annon jälkeen on noin 2,9 tuntia. Suurin osa lääkkeestä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaispuhdistuma on merkittävästi suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että se erittyy sekä munuaistiehyiden että glomerulussuodatuksen kautta. Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguanini, jonka osuus virtsaan erittyvästä annoksesta on 10–15 %. Kun asikloviiriä annetaan tunti 1 g:n probenesidiannoksen jälkeen, terminaalinen puoliintumisaika pitenee 18 % ja AUC-arvo suurenee 40 %.

Aikuisilla keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) yhden tunnin kestäneen infuusion jälkeen oli 22,7 mikromol (5,1 mikrog/ml) annoksella 2,5 mg/kg, 43,6 mikromol (9,8 mikrog/ml) annoksella 5 mg/kg ja 92 mikromol (20,7 mikrog/ml) annoksella 10 mg/kg. Vastaavat pienimmät pitoisuudet ($C_{ss \min}$) 7 tuntia myöhemmin olivat 2,2 mikromol (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja 10,2 mikromol (2,3 mikrog/ml). Yli 1-vuotiailla lapsilla todettiin vastaavat

huippupitoisuudet ($C_{ss \max}$) ja minimipitoisuudet ($C_{ss \min}$) käytettäessä 250 mg/m² annoksen sijasta 5 mg/kg ja 500 mg/m² annoksen sijasta annosta 10 mg/kg. Vastasyntyneillä (0–3 kk), joita hoidettiin kahdeksan tunnin välein annetuilla tunnin kestäväillä 10 mg/kg infuusioannoksilla, $C_{ss \max}$ -pitoisuus oli 61,2 mikromol (13,8 mikrog/ml) ja $C_{ss \min}$ -pitoisuus 10,1 mikromol (2,3 mikrog/ml). Näillä potilailla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviirihoitoa 15 mg/kg joka kahdeksas tunti, havaittiin C_{\max} -arvon (83,5 mikromol, 18,8 mikrog/ml) ja C_{\min} -arvon (14,1 mikromol, 3,2 mikrog/ml) kasvavan likimäärin annoksen mukaan. Iäkkäillä kokonaispuhdistuma laskee iän myötä ja siihen liittyy kreatiniinipuhdistuman vähentyminen, vaikka terminaalinen puoliintumisaika plasmassa muuttuu vain vähän.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 19,5 tuntia. Asikloviirin puoliintumisaika hemodialyysissä oli keskimäärin 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuus putosi dialyysin aikana noin 60 %.

Asikloviirin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 50 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (9–33 %), eikä interaktioita, joihin liittyy syrjäyttämistä sitoutumiskohdissa, odoteta esiintyvän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Tulokset lukuisista *in vitro* ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksista viittaavat siihen, ettei asikloviiri todennäköisesti aiheuta ihmisille geneettistä riskiä.

Karsinogeenisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa asikloviirin ei havaittu olevan karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

Systeemisesti annettu asikloviiri ei kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia rotille, kaneille eikä hiirille.

Ei-standardoidussa testissä rotilla havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla on todettu suurelta osin palautuvia yleistoksisuuteen liittyviä spermatogeneesiin kohdistuvia hättävää vaikutuksia vain terapeuttisia annoksia huomattavasti suurempia asikloviiriannoksia käytettäessä. Kahdella hiirisukupolvella tehdyissä tutkimuksissa asikloviirilla ei todettu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Alu-läpipainopakkaus.

200 mg: 25 tablettia

400 mg: 56 ja 70 tablettia

800 mg: 35 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 35229

400 mg: 35230

800 mg: 35231

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.2.2018