

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zovirax 40 mg/ml oraalisuspensio

Zovirax 80 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra oraalisuspensiota sisältää asikloviiria joko 40 mg/ml tai 80 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää sorbitolia 315 mg, metyyli parahydroksibentsoaattia 1 mg ja propyyli parahydroksibentsoaattia 0,2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

40 mg/ml: valkoinen, banaaninmakuinen.

80 mg/ml: valkoinen, appelsiininmakuinen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zovirax on tarkoitettu *Herpes simplex* -viruksen (HSV) aiheuttamien iho- ja limakalvoinfektioiden hoitoon, mukaan lukien genitaalierpeksen primaari-infektiot ja residiivit (pois lukien neonataaliset HSV-infektiot ja vaikeat HSV-infektiot lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste).

Zovirax on tarkoitettu toistuvien *Herpes simplex* -infektioiden estohoitoon (uusiutumisten ehkäisy) potilailla, joilla on normaali immuunivaste.

Zovirax on tarkoitettu *Herpes simplex* -infektioiden estohoitoon potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Zovirax on tarkoitettu *Varicella zoster* -viruksen aiheuttamien infektioiden, kuten vesirokon, hoitoon (kliinisen tarpeen mukaan) sekä *Herpes zoster* -viruksen aiheuttamien infektioiden (vyöruusun) hoitoon, ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1: Yhteenveto annostuksista kaikissa käyttöaiheissa

Käyttöaihe	Annostus	
<i>Herpes simplex</i> -viruksen aiheuttamien iho- ja limakalvoinfektioiden hoito	<i>Aikuiset, joilla on normaali tai heikentynyt immuunivaste</i> 200 mg 5 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan	<i>Lapset, joilla on normaali tai heikentynyt immuunivaste</i> Vähintään 2-vuotiaat lapset: 200 mg 5 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan Imeväiset ja alle 2-vuotiaat lapset: 100 mg 5 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan
Toistuvien <i>Herpes simplex</i> -infektioiden estohoito	<i>Aikuiset, joilla on normaali immuunivaste</i> 200 mg 4 kertaa vuorokaudessa; 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa (hoidon kesto 6–12 kk)	–
<i>Herpes simplex</i> -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste	<i>Aikuiset, joilla on heikentynyt immuunivaste</i> 200 mg 4 kertaa vuorokaudessa (hoidon kesto määräytyy riskin keston mukaan)	<i>Lapset, joilla on heikentynyt immuunivaste</i> Vähintään 2-vuotiaat lapset: 200 mg 4 kertaa vuorokaudessa Imeväiset ja alle 2-vuotiaat lapset: 100 mg 4 kertaa vuorokaudessa (hoidon kesto määräytyy riskin keston mukaan)
<i>Varicella zoster</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden, kuten vesirokon, hoito	<i>Aikuiset, joilla on normaali immuunivaste</i> 800 mg 5 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan	<i>Lapset, joilla on normaali immuunivaste</i> Vähintään 6-vuotiaat lapset: 800 mg 4 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan 2 – alle 6-vuotiaat lapset: 400 mg 4 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan Alle 2-vuotiaat lapset: 200 mg 4 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan
Vyöruusun hoito	<i>Aikuiset, joilla on normaali immuunivaste</i> 800 mg 5 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan	

Taulukko 2: Yhteenveto annostuksista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
10–25 ml/min	<i>Varicella zoster</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden, kuten vesirokon, hoito sekä <i>Herpes zoster</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden (vyöruusun) hoito: 800 mg 3 kertaa vuorokaudessa
< 10 ml/min	<i>Herpes simplex</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden hoito: 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa Toistuvien <i>Herpes simplex</i> -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste: 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa <i>Herpes simplex</i> -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste: 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa <i>Varicella zoster</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden, kuten vesirokon, hoito sekä <i>Herpes zoster</i> -viruksen aiheuttamien infektioiden (vyöruusun) hoito: 800 mg 2 kertaa vuorokaudessa

Taulukko 3: Zovirax oraalisuspension muuntotaulukko

Annos	40 mg/ml oraalisuspensio Tilavuus	80 mg/ml oraalisuspensio Tilavuus
100 mg	2.5 ml	1.25 ml
200 mg	5 ml	2.5 ml
400 mg	10 ml	5 ml
800 mg	20 ml	10 ml

Tarkemmat tiedot annostussuosituksista, ks. seuraavat alakohdat.

Herpes simplex -infektioiden hoito

Aikuiset

Herpes simplex -infektioiden hoidossa asikloviirin annostus on 200 mg viisi kertaa vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöhön osuva annos jätetään ottamatta. Hoitoa jatketaan viisi vuorokautta, vaikeissa primaari-infektioissa hoitoajan pidentäminen voi olla tarpeen.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla imeytyminen suolistosta on heikentynyt, voidaan käyttää kaksinkertaista annosta 400 mg tai harkita lääkkeen antoa laskimoon.

Lääkkeen antaminen on aloitettava mahdollisimman varhaisessa infektion vaiheessa, uusiutuissa infektoissa mieluiten ennakko-oireisessa vaiheessa tai heti rakkalamuodostuksen ilmaantuessa.

Iäkkäät

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on huomioitava iäkkäillä potilailla, ja annostusta on tarvittaessa muutettava (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria asikloviiriannoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hoidettaessa *Herpes simplex* -infektioita potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, suositellut suun kautta otettavat annokset eivät johda asikloviirin kumuloitumiseen yli laskimoinfuusioidon yhteydessä turvallisiksi todettujen tasojen. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan kuitenkin annostuksen muuttamista 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoidossa annostus vähintään 2-vuotiaille lapsille on sama kuin aikuisille, ja imeväisille ja alle 2-vuotiaille lapsille annetaan puolet aikuisten annoksesta. Oraalisuspensiota ei saa laimentaa. Neonataalisten HSV-infektioiden hoitoon suositellaan laskimoon annettavaa asikloviiria.

Määrätyn annoksen annosteluun voidaan käyttää mukana toimitettavaa mittausvälinettä tai muuta sopivaa mittaa.

Toistuvien *Herpes simplex* -infektioiden estohoito (uusiutumisen ehkäisy) potilailla, joilla on normaali immuunivaste

Aikuiset

Herpes simplex -infektioiden estohoidossa potilailla, joilla on normaali immuunivaste, annostus on 200 mg asikloviiria neljä kertaa vuorokaudessa noin kuuden tunnin välein.

Monilla potilailla hoito voidaan toteuttaa helpommin annoksella 400 mg asikloviiria kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Annosta voidaan mahdollisesti titrata siten, että tehokas annostus on 200 mg asikloviiria kolme kertaa vuorokaudessa noin kahdeksan tunnin välein tai jopa kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Joillakin potilailla saattaa esiintyä uusintainfektioita, kun asikloviirin kokonaisannos on 800 mg vuorokaudessa.

Hoito on keskeytettävä aika ajoin 6–12 kk:n välein, jotta voidaan havaita muutokset taudin luonnollisessa kulussa.

Iäkkäät

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on huomioitava iäkkäillä potilailla, ja annostusta on tarvittaessa muutettava (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria asikloviiriannoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Herpes simplex -infektioiden estohoidossa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, suositellut suun kautta otettavat annokset eivät johda asikloviirin kumuloitumiseen yli laskimoinfuusioiden yhteydessä turvallisiksi todettujen tasojen. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan kuitenkin annostuksen muuttamista 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla *Herpes simplex* -infektioiden estohoidosta lapsilla, joiden immuunivaste on normaali.

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

Aikuiset

Herpes simplex -infektioiden estohoidossa potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste, annostus on 200 mg asikloviiria neljä kertaa vuorokaudessa noin kuuden tunnin välein.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla imeytyminen suolistosta on heikentynyt, voidaan käyttää kaksinkertaista annosta 400 mg tai harkita lääkkeen antoa

laskimoon.
Estohoidon kesto määräytyy riskin keston mukaan.

Iäkkäät

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on huomioitava iäkkäillä potilailla, ja annostusta on tarvittaessa muutettava (ks. Munuaisten vajaatoiminta).
Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria asikloviiriannoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.
Herpes simplex -infektioiden estohoidossa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, suositellut suun kautta otettavat annokset eivät johda asikloviirin kumuloitumiseen yli laskimoinfuusioiden yhteydessä turvallisiksi todettujen tasojen. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan kuitenkin annostukseksi 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden estohoidossa lapsipotilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt: Annos vähintään 2-vuotiaille lapsille on sama kuin aikuisille.
Imeväisille ja alle 2-vuotiaille lapsille annetaan puolet aikuisten annoksesta.

Oraalisuspensiota ei saa laimentaa.

Määrätyn annoksen annosteluun voidaan käyttää mukana toimitettavaa mittausvälinettä tai muuta sopivaa mittaa.

Varicella zoster (vesirokko) ja herpes zoster (vyöruusu) -infektioiden hoito

Aikuiset

Vesirokon ja vyöruusun hoidossa asikloviirin annostus on 800 mg viisi kertaa vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöhön osuva annos jätetään ottamatta. Hoitoa jatketaan seitsemän vuorokautta.
Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla imeytyminen suolistosta on heikentynyt, on harkittava lääkkeen antoa laskimoon.
Hoito on aloitettava mahdollisimman varhaisessa infektion vaiheessa. Hoitotulokset ovat paremmat, jos hoito aloitetaan mahdollisimman pian ihottuman ilmaantuessa.

Iäkkäät

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on huomioitava iäkkäillä potilailla, ja annostusta on tarvittaessa muutettava (ks. Munuaisten vajaatoiminta).
Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria asikloviiriannoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.
Vesirokon ja vyöruusun hoidossa suositellaan annostuksen muuttamista 800 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), ja 800 mg:aan kolme kertaa vuorokaudessa noin 8 tunnin

välein, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–25 ml/min).

Pediatriset potilaat

Vesirokon hoito lapsilla:

Vähintään 6-vuotiaat: 800 mg asikloviiria neljä kertaa vuorokaudessa

2 – < 6-vuotiaat: 400 mg asikloviiria neljä kertaa vuorokaudessa

Alle 2-vuotiaat: 200 mg asikloviiria neljä kertaa vuorokaudessa

Asikloviiriannostus on tarkempi, jos se lasketaan annoksena 20 mg/kg (ei kuitenkaan yli 800 mg) neljä kertaa vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan viisi vuorokautta.

Tietoa ei ole saatavilla vyöruusun hoidosta lapsilla, joiden immuunivaste on normaali.

Määrätyn annoksen annosteluun voidaan käyttää mukana toimitettavaa mittausvälinettä tai muuta sopivaa mittaa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteytys: On huolehdittava siitä, että potilaat, jotka saavat suuria annoksia asikloviiria suun kautta tai laskimoon, saavat riittävästi nestettä.

Muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Käyttö potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt sekä iäkkäillä potilailla:

Asikloviiri eliminoiduu munuaisten kautta ja sen tähden potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on annosta pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta yleensä heikkenee ja tarvetta annoksen pienentämiseen pitää sen vuoksi harkita näillä potilailla. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat lisääntyneessä riskissä saada neurologisia haittavaikutuksia. Merkkejä neurologisista vaikutuksista on seurattava huolella. Raportoiduista tapauksista nämä reaktiot olivat yleensä korjaantuvia, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Vaikeasti immuunivajavaisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviirihoitotaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Asikloviirihoidon jatkaminen ei ehkä tehoa näihin viruskantoihin (ks. kohta 5.1).

Zovirax-oraalisuspensio sisältää propyyli parahydroksibentsoaattia ja metyyli parahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 575 mg sorbitolia per 5 ml. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämän lääkevalmisteen banaaniaromi sisältää vähemmän kuin 1 mg propyleeniglykolia per 5 ml. Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän

lääkkeen antoa, erityisesti jos lapselle annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä.

Tämän lääkevalmisteen appelsiiniaromi sisältää vähemmän kuin 1 mg bentsyylialkoholia per 5 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”). Älä anna valmistetta vastasyntyneelle lapselle (enintään 4 viikon ikäiselle) ilman lääkärin suositusta. Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut. Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia). Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisella tubulussekreetiolla. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tämän mekanismin kanssa, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC:tä tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta.

Samaten asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC:eiden kasvua on havaittu, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Viidelle miehelle tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa samanaikainen asikloviirihoito suurensi teofylliinin kokonaisannoksen AUC:tä noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuus on suositeltavaa mitata samanaikaisessa asikloviirihoidossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Zoviraxin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu valmisteen markkinoilletulon jälkeen rekisteriksi. Rekisteri ei osoita asikloviiria saaneilla naisilla muuta väestöä enempää vammaisina syntyneitä, eivätkä havaitut vammaisuudet olleet keskenään samanlaisia tai noudattaneet mitään mallia, joka viittaisi yhteiseen syyhyn. Kansainvälisesti hyväksytyissä vakiotesteissä asikloviirin systeeminen anto ei aiheuttanut kaniineille, rotille eikä hiirille alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Rotille tehdyssä vakioimattomassa testissä todettiin sikiön poikkeavuuksia mutta vain niin suurten ihonalaisten annosten jälkeen, että ne olivat myös emolle toksisia. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Imetys

Suun kautta annetun annostuksen 200 mg asikloviiria x 5/vrk jälkeen äidinmaidosta on mitattu 0,6–4,1-kertaisia asikloviiripitoisuuksia verrattuna pitoisuuksiin plasmassa. Nämä pitoisuudet altistaisivat lapsen korkeimmillaan 0,3 mg/kg/vrk:n asikloviiriannoksille. Tästä syystä Zoviraxia on syytä antaa varoen imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Katso kohta 5.2, Kliiniset tutkimukset.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan kliininen tila ja Zoviraxin haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon harkitessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

Tutkimuksia asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lisäksi vaikuttavan aineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt yleisyydet haittatapahtumille ovat arvioita. Useimmille tapahtumille kelvollista tietoa ei ollut saatavissa esiintymistiheyden arvioimiseksi. Lisäksi haittatapahtumien esiintyminen saattaa vaihdella käyttöaiheesta riippuen.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: anemia, leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: päänsärky, huimaus

Hyvin harvinainen: agitaatio, sekavuus, vapina, ataksia, dysartria, hallusinaatiot, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma.

Yllä mainitut haitat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti raportoitu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappi

Harvinainen: ohimenevää bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen nousua

Hyvin harvinainen: hepatiitti, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: pruritus, ihottumia (myös valoyliherkkyys)

Melko harvinainen: urtikaria, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö

Kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö liittyy moniin tauteihin ja lääkkeisiin, yhteys asikloviirihoitoon on epävarma.

Harvinainen: angioedeema

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: veren urean ja kreatiniinin lisääntyminen

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten toiminnanvajaumus, munuaiskipu

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Yliannostuksen oireet

Asikloviiri imeytyy ruoansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat ottaneet jopa 20 g:n kerta-annoksia, yleensä ilman toksisia vaikutuksia. Potilailla, jotka ovat toistuvasti usean päivän ajan ottaneet vahingossa yliannoksia asikloviiria suun kautta, on ollut maha- suolikanavan vaikutuksia (kuten pahoinvointia ja oksentelua) ja neurologisia oireita (päänsärkyä ja sekavuutta).

Suonensisäisesti annetut yliannokset asikloviiria ovat johtaneet seerumin kreatiniiniarvojen ja veren urean typpipitoisuuden nousuun ja tästä seuraten munuaisten toiminnanvajakseen. Suonensisäisiin yliannoksiin on liittynyt neurologisia vaikutuksia, mm. sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa.

Yliannosten hoito

Yliannoksen saaneita on seurattava tarkkaan toksisten vaikutusten havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, ja sitä voidaan käyttää hoitona, jos yliannos aiheuttaa oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Asikloviiri on asyklinen nukleosidi. Sillä on spesifinen antiviraalinen vaikutus Herpes simplex I- ja II- sekä Varicella zoster –viruksiin. Sen toksisuus nisäkäsolua kohtaan, joka ei ole herpesviruksen infektoima, on vähäinen. Asikloviiri fosforyloituu aktiiviseksi muodokseen asikloviiritrifosfaatiksi jouduttuaan herpestartunnan saaneeseen soluun. Tämä prosessi vaatii herpekselle ominaisen tymidiinikinaasin läsnäoloa. Asikloviiritrifosfaatti toimii herpesksen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina estäen viruksen DNA-synteesin, vaikuttamatta kuitenkaan normaaliin solujen toimintaan.

Tutkimuksissa on osoitettu, että vyöruusun varhainen asikloviirihoito vaikuttaa myönteisesti kipuun ja saattaa vähentää postherpeettisen neuralgian ilmaantuvuutta (vyöruusuun liittyvä kipu), ks. kohta 4.1 Käyttöaiheet.

Vesirokossa Zovirax-hoidon ei ole osoitettu vähentävän vesirokon vaikeita komplikaatioita, mutta hoito lyhentää taudin kestoa ja vähentää oireita.

5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviiri imeytyy epätäydellisesti ruoansulatuskanavasta. Noin 20 % imeytyy pian annoksen nauttimisen jälkeen. Annosta lisättäessä 600 mg:aan tai yli asikloviiria imeytyy suhteellisesti vähemmän.

Keskimääräinen oraalinen hyötyosuus on 10–20 %. Paastotilassa keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{\max}$) 0,4 mikrog/ml saavutetaan noin 1,6 tunnin kuluttua 200 mg:n annoksen jälkeen (oraalisuspensio tai kapseli). Keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss\max}$) suurenee tasolle 0,7 mikrog/ml neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. $C_{ss\max}$ -pitoisuudet suurenevat vähemmän kuin suhteellisesti neljän tunnin välein annettujen 400 mg:n ja 800 mg:n annosten jälkeen, ja arvot ovat 1,2 mikrog/ml ja 1,8 mikrog/ml. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 26 l, mikä osoittaa asikloviirin jakautuvan kehon nesteisiin. Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annon jälkeen (V_d/F) on 2,3–17,8 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on melko vähäistä (9–33 %), ja siksi ei ole odotettavissa interaktioita muiden lääkkeiden kanssa, jotka perustuisivat syrjäyttämiseen sitoutumispaikassa. Asikloviirin pitoisuus selkäydinnesteessä on noin 50 % plasman vakaan tilan pitoisuudesta. Suurin osa asikloviirista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin ainoa tunnettu virtsaan erittyvä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliiguanini, jota on 10–15 % virtsaan erittyneestä lääkeaineesta.

Asikloviirin keskimääräinen systeeminen altistus ($AUC_{0-\infty}$) 200 mg:n annoksen jälkeen on 1,9–2,2 mikrog*h/ml. Aikuisilla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oraalisen annon jälkeen on 2,8–4,1 tuntia. Asikloviirin munuaispuhdistuma ($CL_R = 14,3$ l/h) on huomattavasti kreatiniinin poistumaa suurempi, mikä viittaa siihen, että eliminoituminen tapahtuu paitsi glomerulusfiltraation myös tubulussekreetin kautta. Koska asikloviirin puoliintumisaika ja kokonaispuhdistuma ovat riippuvaisia munuaistoiminnasta, annostusta on suositeltavaa muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa lääkeaineen terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 19,5 tuntia. Asikloviirin keskimääräinen pitoisuus laskee noin 60 % dialyysin aikana.

Vastasyntyneillä (0–3 kk), joille annettiin annos 10 mg/kg tunnin kestävä infuusiona joka 8. tunti, puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. Vanhuksilla kokonaispuhdistuma pienenee iän myötä liittyen kreatiniinin poistuman vähenemiseen, kuitenkin terminaalinen puoliintumisaika ei juuri muutu. Asikloviirin ja tsidovudiinin samanaikainen anto HIV-potilaille ei ole aiheuttanut kummankaan farmakokinetiikkaan mitattavia muutoksia. Mutageenisuutta ei havaittu yhdeksässä yhdestätoista tehdystä mikrobi- tai nisäkässolukokeesta. Vaikutus näkyi kahdessa nisäkässolukokeessa, mutta tällöin pitoisuudet olivat ainakin x kertaa suurempia kuin plasman lääkeainepitoisuudet ihmisellä (x riippuu antotavasta: 25-kertainen i.v. ja 150-kertainen oraalisen annon jälkeen).

Kliiniset tutkimukset

Suun kautta otetun tai suoneen annetun asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Tutkimuksessa asikloviiria annettiin yhden gramman annos vuorokaudessa suun kautta kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Solujen muuntumista koskevissa tutkimuksissa saatiin moniselitteisiä tuloksia. Ne eivät kuitenkaan viittaa siihen, että asikloviirin kliininen käyttö aiheuttaisi ihmiselle geneettistä riskiä.

Karsinogeenisuus

Asikloviirin ei ole todettu aiheuttavan karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa asikloviirilla on todettu olevan suurelta osin palautuvia haittavaikutuksia spermatogeneesiin silloin, kun sillä on myös toksisia vaikutuksia. Tällöin annostus on kuitenkin ollut huomattavasti terapeutista annosta suurempi. Kahdella hiirisukupolvella tehdyssä tutkimuksessa oraalisesti annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardi-kokeissa systeemisesti annettu asikloviiri ei ole aiheuttanut sikiötoksisia tai teratogeenisiä muutoksia kaneilla, rotilla eikä hiirillä. Yhdessä ei-standardoidussa rottakokeessa havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain niin suurilla subkutaanisilla annoksilla, että ne olivat toksisia emolle. Näiden tulosten kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli
Glyseroli
Mikrokiteinen selluloosa
Karmelloosinatrium
Metyyliparahydroksibentsoaatti
Propyyli parahydroksibentsoaatti
Vanilliini ja banaaniaromi (40 mg/ml)
Appelsiiniaromi (80 mg/ml)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

40 mg/ml oraalisuspensio: 125 ml:n lasipullo ja mittalusikka.
80 mg/ml oraalisuspensio: 100 ml:n lasipullo ja mittalusikka.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg/ml: 9463
80 mg/ml: 10762

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

40 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.4.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

80 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.8.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.9.2025

PRODUKTRESUMÉ

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 antingen 40 mg/ml eller 80 mg/ml aciklovir.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml innehåller 315 mg sorbitol, 1 mg metylparahydroxibensoat och 0,2 mg propylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

40 mg/ml: vit, banansmak.

80 mg/ml: vit, apelsinsmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zovirax är avsett för behandling av hud- och slemhinneinfektioner orsakade av *Herpes simplex*-virus (HSV), inklusive primär och recidiverande genital herpes (med undantag av neonatala HSV-infektioner och svåra HSV-infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar).

Zovirax är avsett för profylaktisk behandling av återkommande *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med normalt immunförsvar.

Zovirax är avsett för profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Zovirax är avsett för behandling av infektioner orsakade av *Varicella zoster*-virus (när det är kliniskt relevant), inklusive behandling av vattkoppor och bältros, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1: Sammanfattning av dosering för alla indikationer

Indikation	Dosering	
Behandling av hud- och slemhinneinfektioner orsakade av <i>Herpes simplex</i> -virus	<i>Vuxna med normalt eller nedsatt immunförsvar</i> 200 mg 5 gånger per dag i 5 dagar	<i>Barn med normalt eller nedsatt immunförsvar</i> Barn 2 år och äldre: 200 mg 5 gånger per dag i 5 dagar Spädbarn och barn yngre än 2 år: 100 mg 5 gånger per dag i 5 dagar
Profylaktisk behandling av återkommande <i>Herpes simplex</i> -infektioner	<i>Vuxna med normalt immunförsvar</i> 200 mg 4 gånger per dag 400 mg 2 gånger per dag (behandlingstid 6–12 månader)	–
Profylaktisk behandling av <i>Herpes simplex</i> -infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar	<i>Vuxna med nedsatt immunförsvar</i> 200 mg 4 gånger per dag (behandlingstid bestäms av längden på riskperioden)	<i>Barn med nedsatt immunförsvar</i> Barn 2 år och äldre: 200 mg 4 gånger per dag Spädbarn och barn yngre än 2 år: 100 mg 4 gånger per dag (behandlingstid bestäms av längden på riskperioden)
Behandling av infektioner orsakade av <i>Varicella zoster</i> -virus, såsom vattkoppor	<i>Vuxna med normalt immunförsvar</i> 800 mg 5 gånger per dag i 7 dagar	<i>Barn med normalt immunförsvar</i> Barn 6 år och äldre: 800 mg 4 gånger per dag i 5 dagar Barn 2–< 6 år: 400 mg 4 gånger per dag i 5 dagar Barn yngre än 2 år: 200 mg 4 gånger per dag i 5 dagar
Behandling av bältros	<i>Vuxna med normalt immunförsvar</i> 800 mg 5 gånger per dag i 7 dagar	

Tabell 2: Sammanfattning av dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	Dosering
10–25 ml/min	Infektioner orsakade av <i>Varicella zoster</i> -virus inklusive vattkoppor och bältros: 800 mg 3 gånger per dag
< 10 ml/min	Infektioner orsakade av <i>Herpes simplex</i> -virus: 200 mg 2 gånger per dag Profylaktisk behandling av återkommande <i>Herpes simplex</i> -infektioner hos patienter med normalt immunförsvar: 200 mg 2 gånger per dag Profylaktisk behandling av <i>Herpes simplex</i> -infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar: 200 mg 2 gånger per dag Infektioner orsakade av <i>Varicella zoster</i> -virus inklusive vattkoppor och bältros: 800 mg 2 gånger per dag

Tabell 3: Konverteringstabell för Zovirax oral suspension

Dos	40 mg/ml oral suspension Volym	80 mg/ml oral suspension Volym
100 mg	2,5 ml	1,25 ml
200 mg	5 ml	2,5 ml
400 mg	10 ml	5 ml
800 mg	20 ml	10 ml

För närmare information om doseringsrekommendationer, se nedanstående stycken.

Behandling av Herpes simplex-infektioner

Vuxna

Vid behandling av *Herpes simplex*-infektioner är dosen 200 mg aciklovir fem gånger per dag med cirka fyra timmars mellanrum, under den vakna delen av dygnet. Behandlingen ska fortgå i fem dagar, men vid svåra primärinfektioner kan behandlingstiden behöva förlängas.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med försämrad absorption i tarmen kan dosen dubblas till 400 mg eller intravenös administrering övervägas.

Administrering av läkemedlet ska inledas i ett så tidigt skede av infektionen som möjligt, vid återkommande infektioner helst i det skede där prodromalsymtom uppkommer eller genast när blåsor börjat bildas.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter måste beaktas och dosen justeras vid behov (se Nedsatt njurfunktion).

Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas hos äldre patienter som får höga orala aciklovirdoser.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas.

Vid behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt njurfunktion leder de rekommenderade orala doserna inte till ackumulering av aciklovir över de nivåer som har konstaterats vara säkra vid intravenös infusion. För patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 10 ml/min) rekommenderas dock en justering av dosen till 200 mg två gånger per dag med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Vid behandling av *Herpes simplex*-infektioner kan barn i åldern 2 år och äldre ges vuxendos. Spädbarn och barn yngre än 2 år ska ges hälften av vuxendosen.

Den orala suspensionen får inte spädas.

För behandling av neonatala HSV-infektioner rekommenderas intravenöst aciklovir.

Den medföljande doseringskeden kan användas för administrering av den förskrivna dosen, alternativt kan ett annat doseringsverktyg användas.

Profylaktisk behandling av återkommande *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med normalt immunförsvar

Vuxna

Vid profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med normalt immunförsvar är dosen 200 mg aciklovir fyra gånger per dag med ungefär sex timmars mellanrum.

För många patienter kan behandlingen genomföras enklare med 400 mg aciklovir två gånger per dag med ungefär 12 timmars mellanrum.

Reducering av dosen till 200 mg aciklovir som tas tre gånger dagligen med ungefär åtta timmars mellanrum eller till och med två gånger dagligen med ungefär tolv timmars mellanrum, kan ibland vara effektiv. Hos vissa patienter kan genombrottsinfektioner förekomma när den totala dygnsdosen aciklovir är 800 mg.

Behandlingen ska avbrytas periodvis med 6–12 månaders mellanrum, så att förändringar i sjukdomens naturliga förlopp kan observeras.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras vid behov (se Nedsatt njurfunktion).

Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas hos äldre patienter som får höga orala aciklovirdoser.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas.

Vid profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt njurfunktion leder de rekommenderade orala doserna inte till ackumulering av aciklovir över de nivåer som har konstaterats vara säkra vid intravenös infusion. För patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 10 ml/min) rekommenderas dock en justering av dosen till 200 mg två gånger per dag med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga avseende profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos barn med normalt immunförsvar.

Profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar

Vuxna

Vid profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar är dosen 200 mg aciklovir fyra gånger per dag med ungefär sex timmars mellanrum.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärghstransplantation) eller hos patienter med försämrad absorption i tarmen kan dosen dubblas till 400 mg eller intravenös administrering övervägas.

Den profylaktiska behandlingens längd bestäms av längden på riskperioden.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras vid behov (se Nedsatt njurfunktion).

Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas hos äldre patienter som får höga orala aciklovirdoser.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Tillräcklig

vätsketillförsel ska säkerställas.

Vid profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt njurfunktion leder de rekommenderade orala doserna inte till ackumulering av aciklovir över de nivåer som har konstaterats vara säkra vid intravenös infusion. För patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 10 ml/min) rekommenderas dock en justering av dosen till 200 mg två gånger per dag med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Vid profylaktisk behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar kan barn i åldern 2 år och äldre ges vuxendos. Spädbarn och barn yngre än 2 år ska ges hälften av vuxendosen.

Den orala suspensionen får inte spädas.

Den medföljande doseringsskeden kan användas för administrering av den förskrivna dosen, alternativt kan ett annat doseringsmått användas..

Behandling av *Varicella -zoster* (vattkoppor) och *Herpes zoster* (bältros) -infektioner

Vuxna

Vid behandling av vattkoppor och bältros är dosen 800 mg aciklovir fem gånger per dag med ungefär fyra timmars mellanrum, under den vakna delen av dygnet. Behandlingen ska fortgå i sju dagar. Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med försämrad absorption i tarmen ska intravenös administrering övervägas. Behandlingen ska inledas i ett så tidigt skede av infektionen som möjligt. Behandlingen ger bättre resultat om den påbörjas så snart som möjligt efter att utslagen uppkommit.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen justeras vid behov (se Nedsatt njurfunktion).

Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas hos äldre patienter som får höga orala aciklovirdoser.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas.

Vid behandling av vattkoppor och bältros rekommenderas det att dosen justeras till 800 mg två gånger per dag, med ungefär 12 timmars mellanrum för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 10 ml/min), för patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 10–25 ml/min) rekommenderas det att dosen justeras till 800 mg tre gånger per dag med ungefär 8 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Behandling av vattkoppor hos barn:

6 år och äldre: 800 mg aciklovir fyra gånger per dag

2–< 6 år: 400 mg aciklovir fyra gånger per dag

Yngre än 2 år: 200 mg aciklovir fyra gånger per dag

Dosen kan beräknas mer exakt som 20 mg/kg kroppsvikt (dock inte mer än 800 mg) fyra gånger per dag. Behandlingen ska fortgå i fem dagar.

Inga data finns tillgängliga avseende behandling av bältros hos barn med normalt immunförsvar.

Den medföljande doseringsskeden kan användas för administrering av den förskrivna dosen, alternativt kan ett annat doseringsmått användas

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, valaciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hydrering: Patienter som får höga doser av aciklovir oralt eller intravenöst ska säkerställas adekvat hydrering.

Användning av andra njurtoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter:

Aciklovir elimineras via njurarna och därför ska dosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos äldre patienter tenderar njurfunktionen att försämrats och behovet av dosreduktion ska därför övervägas hos dessa patienter. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion löper ökad risk att få neurologiska biverkningar. Tecken på neurologiska effekter ska följas noggrant. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner vanligen reversibla vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

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

Zovirax oral suspension innehåller propylparahydroxibensoat och metylparahydroxibensoat som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 1 575 mg sorbitol per 5 ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du (eller ditt barn) använder detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Bananaromen i detta läkemedel innehåller mindre än 1 mg propylenglykol per 5 ml. Om ditt barn är yngre än 4 veckor, kontakta läkare eller apotekspersonal innan barnet använder läkemedlet, särskilt om barnet använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Apelsinaromen i detta läkemedel innehåller mindre än 1 mg bensylalkohol per 5 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn (s.k. gasping syndrome). Ge inte läkemedlet till nyfödda (upp till 4 veckors ålder) om inte läkare har ordinerat det. Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till nyfödda (yngre än 3 år) om inte läkare eller apotekspersonal har rekommenderat det. Om du är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidos). Om du har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidos).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill

”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen genom aktiv 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 renal clearance av aciklovir.

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

I en experimentell studie på fem män ökade samtidig behandling med aciklovir AUC för den totala dosen av teofyllin med cirka 50 %. Det rekommenderas att teofyllinkoncentrationerna i plasma mäts vid samtidig behandling med aciklovir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om de potentiella fördelarna överväger eventuella okända risker.

Resultaten av graviditeter hos kvinnor som exponerats för olika beredningsformer av Zovirax under graviditeten har sammanställts i ett register efter läkemedlets marknadsintroduktion. Registret visar inte att kvinnor som fått aciklovir har fött fler barn med funktionsnedsättning än andra, och de konstaterade funktionsnedsättningarna var inte sinsemellan likartade eller följde något mönster som tyder på en gemensam orsak. I internationellt godkända standardtest gav systemisk administrering av aciklovir inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss. Ett icke-standardtest på råttor visade missbildningar hos foster, men endast efter subkutana doser så höga att de också var toxiska för modern. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Amning

Efter peroral administrering av 200 mg aciklovir x 5/dygn har i bröstmjolk uppmätts 0,6–4,1 gånger högre koncentrationer av aciklovir än i plasma. Dessa koncentrationer skulle utsätta barnet för aciklovirdoser på upp till 0,3 mg/kg/dygn. Därför ska Zovirax ges med försiktighet till ammande kvinnor.

Fertilitet

Se avsnitt 5.2, Kliniska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Zovirax ska beaktas när patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner bedöms.

Det saknas studier om aciklovirs effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dessutom kan eventuellt skadliga effekter på sådana aktiviteter inte förutspås utifrån den aktiva substansens farmakologi.

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 använts 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, leukopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: anafylaxi

Psykiatriska tillstånd

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Mycket sällsynta: agitation, förvirring, tremor, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, kramper, somnolens, encefalopati, koma.

Ovanstående biverkningar är vanligen reversibla och har vanligen rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, buksmärta

Lever och gallvägar

Sällsynta: övergående stegring av bilirubin- och leverenzymvärden

Mycket sällsynta: hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, hudutslag (inklusive ljuskänslighet)

Mindre vanliga: urtikaria, ökat omfattande håravfall

Ökat omfattande håravfall är förknippat med många sjukdomar och läkemedel, sambandet med aciklovirbehandling är osäkert.

Sällsynta: angioödem

Njurar och urinvägar

Sällsynta: ökning av urea och kreatinin i blodet

Mycket sällsynta: akut nedsatt njurfunktion, njursmärta

Njursmärta kan vara associerad med nedsatt njurfunktion.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter som har fått i sig en överdos upp till 20 g engångsdos, har vanligen inte fått någon toxisk effekt. Patienter som upprepade gånger under flera dagar av misstag tagit oralt överdos av aciklovir har haft gastrointestinala effekter (t.ex. illamående och kräkningar) och neurologiska symtom (huvudvärk och förvirring).

Överdoser av intravenöst aciklovir har gett upphov till förhöjda nivåer av serumkreatinin, blodurea och påföljande nedsatt njurfunktion. Intravenös överdosering har associerats med neurologiska biverkningar som desorientering, hallucinationer, agitation, kramper och koma.

Behandling av överdosering

Vid överdosering ska patienten noggrant observeras efter tecken på toxicitet. Hemodialys påskyndar signifikant elimineringen av aciklovir från blodet och kan användas som behandling om överdosering ger symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd-transkriptas-hämmare, ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en acyklisk nukleosid. Det har en specifik antiviral effekt på herpes simplex I- och II- och varicella zoster-virus. Den har låg toxicitet på däggdjursceller som inte är infekterade med herpesvirus. Aciklovir fosforeras i den aktiva formen till aciklovirtrifosfat efter att ha kommit in i en herpesmittad cell. Denna process kräver närvaro av tymidinkinas som är typiskt för herpes. Aciklovirtrifosfat fungerar som en herpes-DNA-polymerashämmare och substrat, vilket hämmar DNA-syntesen av viruset, utan att det påverkar normala cellers funktion.

Studier har visat att tidig behandling av bältros med aciklovir har en gynnsam effekt på smärta och kan minska incidensen av postherpetisk neuralgi (zosterassocierad smärta), se avsnitt 4.1. Vid vattkoppor har behandling med Zovirax inte påvisats minska de allvarliga komplikationerna av vattkoppor, men behandlingen förkortar sjukdomens varaktighet och minskar symtomen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas ofullständigt från matsmältningskanalen. Ungefär 20 % absorberas strax efter intag av dosen. När dosen ökas till 600 mg eller mer absorberas aciklovir proportionellt mindre. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är 10–20 %. Vid fastande tillstånd uppnås en genomsnittlig maximal koncentration (C_{max}) på 0,4 mikrog/ml cirka 1,6 timmar efter en 200 mg dos (oral suspension eller kapsel). Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid steady state (C_{ssmax}) ökar till 0,7 mikrog/ml efter administrering av en dos på 200 mg var fjärde timme. C_{ssmax} ökar mindre än proportionellt efter doser på 400 mg och 800 mg som administreras var fjärde timme och värdena är 1,2 mikrog/ml och 1,8 mikrog/ml. Den genomsnittliga distributionsvolymen är 26 l, vilket tyder på att aciklovir distribueras till kroppsvätskor. Den skenbara distributionsvolymen efter oral administrering (V_d/F) är 2,3–17,8 l/kg. Bindningen till plasmaproteiner är tämligen låg (9–33 %) och därför förväntas inga interaktioner med andra läkemedel som är baserade på bortträngning från bindningsstället. Koncentrationen av aciklovir i ryggmärgsvätskan är cirka 50 % av plasmans steady state-koncentration. Det mesta av aciklovir utsöndras oförändrat via njurarna. Den enda kända metaboliten av aciklovir som utsöndras i urinen är 9-karboxymetoximetilguanin som utgör 10–15 % av läkemedlet som utsöndras i urinen.

Den genomsnittliga systemiska exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) för aciklovir efter en dos på 200 mg är 1,9–2,2 mikrog*h/ml. Hos vuxna är den terminala halveringstiden i plasma efter oral administrering 2,8–4,1 timmar. Aciklovirs renala clearance ($Cl_r = 14,3$ l/h) är betydligt högre än kreatininclearance, vilket tyder på att elimineringen inte bara sker genom glomerulär filtration utan också genom tubulär sekretion. Eftersom halveringstiden och total clearance av aciklovir är beroende av njurfunktionen rekommenderas dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion är läkemedlets terminala halveringstid i genomsnitt 19,5 timmar. Den genomsnittliga koncentrationen av aciklovir sjunker med cirka 60 % under dialys.

Hos nyfödda (0–3 månader) som fick 10 mg/kg som infusion under en timme var 8:e timme, var halveringstiden i plasma 3,8 timmar. Hos äldre minskar total clearance med åldern i samband med minskad kreatininclearance, men den terminala halveringstiden förändras inte särskilt mycket. Samtidig administrering av aciklovir och zidovudin till HIV-patienter har inte orsakat några mätbara farmakokinetiska förändringar i någondera. Ingen mutagenicitet observerades i nio av elva mikrob- eller däggdjurscelltester. En effekt sågs i två test på däggdjursceller, men koncentrationerna var minst x gånger högre än plasmakoncentrationerna hos människa (x beror på administreringssättet: 25-faldig vid intravenös administrering och 150-faldig efter oral administrering).

Kliniska studier

Det finns inga data på effekten av oralt eller intravenöst administrerat aciklovir på fertilitet hos kvinna. I studien administrerades 1 g aciklovir peroralt dagligen i sex månader till 20 manliga patienter med normalt spermieantal i sädesvätskan. Aciklovir verkade inte ha någon kliniskt relevant effekt på antalet spermier, deras rörlighet eller morfologi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Studier som behandlar celldifferentiering gav tvetydiga resultat. De tyder dock inte på att klinisk användning av aciklovir skulle utgöra en genetisk risk för människa.

Karcinogenicitet

Aciklovir har inte visat sig orsaka någon karcinogenicitet i långtidsstudier på råttor och mus.

Fertilitet

I studier på råttor och hund har aciklovir visat sig i stort sett ha reversibla biverkningar på spermatogenes då det även har toxiska effekter. I sådana fall har dock dosen varit betydligt högre än den terapeutiska dosen. I en studie på två generationer möss visade sig oralt administrerat aciklovir inte ha någon effekt på fertiliteten.

Teratogenicitet

Systemiskt administrerat aciklovir hade inte fostertoxiska eller teratogena effekter på kaniner, råttor eller möss i internationellt godkända standardstudier. I en icke-standardstudie upptäcktes avvikelser hos rättans foster, men först vid så höga subkutana doser som var toxiska för modern. Den kliniska betydelsen för dessa observationer är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol
Glycerol

Mikrokristallin cellulosa
Karmellosnatrium
Metylparahydroxibensoat
Propylparahydroxibensoat
Vanillin och bananarom (40 mg/ml)
Apelsinarom (80 mg/ml)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 mg/ml oral suspension: 125 ml glasflaska och doseringssked.

80 mg/ml oral suspension: 100 ml glasflaska och doseringssked.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg/ml: 9463

80 mg/ml: 10762

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

40 mg/ml.

Datum för det första godkännandet: 15.4.1987

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

80 mg/ml

Datum för det första godkännandet: 12.8.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.9.2025