

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclovir 200 mg tabletti  
Aclovir 400 mg tabletti  
Aclovir 800 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Asikloviiri 200 mg, 400 mg tai 800 mg.

Apuaineet:

200 mg: laktoosimonohydraatti 203 mg.  
400 mg: laktoosimonohydraatti 406 mg.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

200 mg: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella, halkaisija 12 mm.  
400 mg: valkoinen kapselitabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla, 19 x 8 mm.  
800 mg: valkoinen kapselitabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla, 20 x 9,4 mm.  
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Herpes simplex* -viruksen aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, mukaan lukien primaarinen ja uusiutunut genitaalierpes.

Usein toistuvien herpesinfektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste.

*Herpes simplex* -infektioiden esto aikuisilla 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.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### *Herpes simplex -infektioiden hoito*

Aikuisille 200 mg viisi kertaa päivässä (noin neljän tunnin välein) viiden vuorokauden ajan. Hoito on aloitettava mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Vaikeissa primaari-infektioissa pidempi hoitoaika voi olla tarpeen.

### *Herpes simplex -infektioiden ennaltaehkäisevä hoito*

Aikuiset, joilla on normaali immuunivaste: 200 mg neljä kertaa päivässä (noin kuuden tunnin välein) tai 400 mg kaksi kertaa päivässä.

Aikuiset, joilla immuunivaste on alentunut: 200 mg neljä kertaa päivässä. Potilailla, joilla immuunivaste on voimakkaasti alentunut tai lääkkeen imeytyminen on heikentynyt, annostus voidaan kaksinkertaistaa tai käyttää i.v.-annostusta.

### *Vyöruusun hoito*

Aikuisille 800 mg viisi kertaa päivässä seitsemän vuorokauden ajan.

### *Vesirokon hoito*

Aikuisille 800 mg viisi kertaa päivässä seitsemän vuorokauden ajan.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annostusta on pienennettävä. Kun glomerulussuodosnopeus on alle 10 ml/min, päivittäisten kerta-annosten lukumäärä pienennetään puoleen tavallisesta.

### Pediatriset potilaat

#### *Herpes simplex -infektioiden hoito sekä niiden ennaltaehkäisy potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt*

Kaksi vuotta täyttäneille lapsille käytetään aikuisille tarkoitettua annostusta ja alle kaksivuotiaille puolet aikuisten annoksesta.

### *Vesirokon hoito*

≥ 6-vuotiaat	800 mg asikloviiria neljästi päivässä
2 - 5-vuotiaat	400 mg asikloviiria neljästi päivässä
< 2-vuotiaat	200 mg asikloviiria neljästi päivässä

Hoitoa jatketaan viiden päivän ajan.

Annosta voidaan laskea tarkemmin käyttämällä ohjetta 20 mg asikloviiria/kg (annos ei saa ylittää 800 mg asikloviiria) neljästi vuorokaudessa.

### Iäkkäät potilaat

Hoidettaessa iäkkäitä potilaita on huomioitava munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä vajaatoimintaa vastaavaksi (annostus munuaisten vajaatoiminnassa, ks. seuraava kappale). Asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava iäkkäillä potilailla, joita hoidetaan suurin suun kautta otettavin asikloviiriannoksin.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuuteen on syytä annettaessa asikloviiria potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Näiden potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava.

Hoidettaessa *Herpes simplex* -viruksen aiheuttamia infektoita vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min) suositellaan asikloviiriannoksen säätämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, noin 12 tunnin välein.

*Herpes zoster* -infektioiden hoidossa suositellaan annoksen säätämistä 800 mg:aan asikloviiria kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein), jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), ja 800 mg:aan kolmesti vuorokaudessa (noin 8 tunnin välein), jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus välillä 10-25 ml/min).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys asikloviirille, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Asikloviiria ei tule käyttää infektioiden estohoitoon munuaisten vajaatoiminnan tai anurian yhteydessä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava potilailla, jotka saavat laskimonsisäistä asikloviirihoitoa tai suuria asikloviiriannoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminnan riski lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään muita munuaistoksisia lääkkeitä.

#### *Aclovirin käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai iäkkäiden potilaiden hoidossa*

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaispuhdistuman kautta, joten annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten annoksen pienentämisen tarvetta on harkittava näiden potilaiden osalta.

Sekä iäkkäiden että munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden riski neurologisille haittavaikutuksille on tavallista suurempi, ja potilaita on siksi seurattava huolellisesti tällaisiin reaktioihin viittaavien merkkien varalta. Raportoiduissa tapauksissa tällaiset reaktiot ovat yleensä korjaantuneet hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pitkään jatkuvat tai toistuvat asikloviirikuurit potilailla, joiden immuunivaste on huomattavasti heikentynyt, saattaa johtaa sellaisten viruskantojen valikoitumiseen, joiden herkkyys on alentunut ja jotka eivät välttämättä reagoi jatkettuun asikloviirihoitoon (ks. kohta 5.1).

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Aclovir 200 mg tai Aclovir 400 mg tabletteja.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana virtsaan, aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Mikä tahansa muu lääkeaine, joka kilpailee tästä samasta poistumismekanismista, saattaa lisätä asikloviirin pitoisuutta plasmassa. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla, ja ne myös vähentävät asikloviirin munuaispuhdistumaa. Samankaltaiset asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (immunosuppressantti, jota käytetään elinsiirtopotilaille) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen kasvua on havaittu, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Annosmuutoksiin ei kuitenkaan ole tarvetta, sillä asikloviirilla on suuri terapeutinen leveys.

Viidellä vapaaehtoisella miehellä suoritetun kokeellisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että samanaikainen asikloviirihoito suurentaisi teofylliinin kokonaisannoksen AUC-arvoa noin 50 %. Siksi teofylliinipitoisuuksien seuranta plasmasta suositellaan samanaikaisen asikloviirihoiton aikana.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### *Raskaus*

Asikloviirin käyttöä voidaan harkita ainoastaan, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät mahdollisten tuntemattomien haittojen riskin.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia koottu rekisteriksi. Rekisteriin ilmoitettujen tietojen perusteella asikloviirille altistuneiden naisten lapsilla ei ole havaittu keskimääräistä väestöä suurempaa synynnäisten poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Synynnäisissä poikkeavuuksissa ei myöskään ole havaittu mitään ainutlaatuisia poikkeavuuksia tai johdonmukaista kaavaa, jotka voisivat viitata yhteiseen taustalla olevaan syyhyn. Asikloviirin systeeminen anto kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa ei aiheuttanut alkiotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia kaneilla, rotilla tai hiirillä. Ei-vakiintuneessa, rotilla suoritetussa kokeessa todettiin sikiöpoikkeavuuksia, mutta niitä ilmeni vasta niin suurin ihonalaisin annoksin, että annokset olivat emoillemkin toksisia. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

### *Imetys*

Kun 200 mg asikloviiria annettiin viidesti päivässä suun kautta, asikloviiria mitattiin rintamaidosta 0,6–4,1-kertaisina pitoisuuksina verrattuna pitoisuuksiin plasmassa. Tällaiset pitoisuudet saattavat mahdollisesti altistaa imeväisikäistä lasta jopa 0,3 mg/kg/vrk:n asikloviiriannoksille. Tämän vuoksi on syytä varovaisuuteen, jos asikloviiria määrätään imettävälle naiselle.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan kliininen tila sekä asikloviirin haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä arvioitaessa potilaan ajokykyä sekä koneiden käyttökykyä.

Asikloviirin mahdollisia vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Haitallisten vaikutusten mahdollisuutta ei pystytä arvioimaan vaikuttavan aineen farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa mainittavat haittatapahtumien yleisyysluokat ovat arvioita. Useimpien tapahtumien kohdalla saatavilla olevat tiedot eivät riitä ilmaantuvuuden arviointiin. Haittatapahtumien ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheesta riippuen.

### Luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### *Veri ja imukudos*

hyvin harvinaiset: anemia, leukopenia, trombosytopenia

#### *Immuunijärjestelmä*

harvinaiset: anafylaksia

#### *Psyykkiset häiriöt\**

hyvin harvinaiset: kiihtyneisyys, sekavuus, hallusinaatiot, psykoottiset oireet

#### *Hermosto\**

yleiset: päänsärky, huimaus

hyvin harvinaiset: vapina, ataksia, dysartria, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma

\*Nämä tapahtumat ovat yleensä korjautuvia, ja niitä on yleensä raportoitu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

harvinaiset: hengenahdistus

#### *Ruoansulatuselimistö*

yleiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut

#### *Maksa ja sappi*

harvinaiset: bilirubiiniarvojen ja maksaentsyymiarvojen korjautuva suureneminen

hyvin harvinaiset: hepatiitti, ikterus

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

yleiset: kutina, ihottumat (mukaan lukien valoherkkyys)

melko harvinaiset: urtikaria, nopeutunut, epämääräinen hiustenlähtö

Nopeutunut, epämääräinen hiustenlähtö on liitetty laajaan skaalaan erilaisia tautiprosesseja ja lääkkeitä. Tämän tapahtuman ja asikloviirihoidon välinen yhteys on toistaiseksi epävarma.

harvinaiset: angioedeema

#### *Munuaiset ja virtsatiet*

harvinaiset: veren urea- ja kreatiniiniarvojen nousu

hyvin harvinaiset: akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaiskipu

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*  
yleiset: uupumus, kuume

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet ja merkit*

Asikloviiri imeytyy ruoansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat saattaneet ottaa jopa 20 g:n kertayliannokset, yleensä ilman minkäänlaisia toksisia vaikutuksia. Vahingossa, useamman päivän ajan suun kautta toistuvasti otettujen asikloviiriyliannosten yhteydessä on ilmennyt ruoansulatuskanavaan liittyviä (esim. pahoinvointia ja oksentelua) sekä neurologisia (päänsärkyä ja sekavuutta) haittoja.

Laskimonsisäisesti annetut asikloviirin yliannokset ovat johtaneet seerumin kreatiiniinipitoisuuden ja veren ureatypen nousuun sekä näitä muutoksia seuraavaan munuaisten vajaatoimintaan. Neurologisia vaikutuksia, kuten sekavuutta, hallusinaatioita, kiihtyneisyyttä, kouristuskohtauksia ja koomaa, on kuvattu yliannosten yhteydessä.

### *Hoito*

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti toksisiin reaktioihin viittaavien merkkien varalta. Hemodialyysi lisää merkittävästi asikloviirin poistumista verestä, ja tätä menetelmää voi siten harkita oireita aiheuttavan yliannoksen hoitovaihtoehtona.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AB01

Asikloviiri vähentää tehokkaasti viruskasvua. Asikloviiri on farmakologisesti inaktiivinen aine, jonka virostaattinen vaikutus kehittyä vasta sen tunkeutuessa *Herpes simplex* (HSV) ja *Varicella zoster* -virusten (VZV) infektoimiin soluihin. Asikloviirin aktivointia katalysoi HSV:n ja VZV:n tymidiinikinaasi. Asikloviiri tunkeutuu helpoimmin herpesviruksen infektoimiin soluihin, joissa viraalinen tymidiinikinaasi fosforyloi asikloviirin muodostaen asikloviirimonofosfaattia. Solun entsyymit muuttavat asikloviirimonofosfaatin aktiiviseksi asikloviiritrifosfaatiksi, jolla on 10-30 kertaa suurempi affiniteetti viraaliseen DNA-polymeraasiin kuin normaalin ihmisolun DNA-polymeraasiin. Selektiivisyys johtaa viraalisen entsyymin inhibitioon ja viruksen DNA-synteesin estoon.

Asikloviirille (*in vitro*) herkkiä ovat *Herpes simplex* -viruksen tyypit I ja II, *Varicella zoster* -virus sekä Epstein-Barr -virus. Sytomegalovirus on osittain herkkä asikloviirille. Resistenttejä ovat RNA -virukset, adenovirus ja isorokkovirus.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviiri imeytyy suun kautta annettuna epätäydellisesti, vain noin 15-30 %:sti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 1-2 tunnissa. Asikloviirista eliminoituu muuttumattomana 62-91 % ja 9-karboksimetoksimetyyliguaniniina 9-14 %. Kroonisen munuaisinsuffisienssin yhteydessä annosta tulee pienentää, koska normaali 2-4 tunnin puoliintumisaika plasmassa pitenee näillä potilailla noin 20 tuntiin.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asikloviirin erittäin alhaisesta myrkyllisyydestä johtuen ei ole ollut käytännössä mahdollista määrittää LD<sub>50</sub> -arvoa hiirille tai rotille. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei 50 mg/kg/vrk annos 1-2 vuoden ajan hiirillä ja rotilla eikä 15-30 mg/kg/vrk annos puolen vuoden ajan koirilla aiheuttanut haitallisia vaikutuksia.

Eläinkokeiden perusteella asikloviiri on korkeina pitoisuuksina kromosomimutageeni, mutta sen ei ole todettu vaikuttavan yksittäisiin geeneihin.

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole todettu karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa  
natriumtärkkelysglykolaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti

200 mg lisäksi: laktoosimonohydraatti 203 mg, kopovidoni.

400 mg lisäksi: laktoosimonohydraatti 406 mg, kopovidoni.

800 mg lisäksi: povidoni.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

200 mg, 400 mg: 4 vuotta.

800 mg: 5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

200 mg: Resepti- ja itsehoitovalmiste: 25 tablettia PVC/alumiini-läpipainopakkauksessa.

400 mg: 60 tablettia PVC/alumiini-läpipainopakkauksessa.

800 mg: 35 tablettia PVC/alumiini-läpipainopakkauksessa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

200 mg: 12137

400 mg: 12182

800 mg: 12577

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

200 mg ja 400 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.03.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.9.2008

800 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.9.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.11.2014