

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zovirax 200 mg tabletit
Zovirax 400 mg tabletit
Zovirax 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 200 mg tabletti sisältää asikloviiria 200 mg.
Yksi 400 mg tabletti sisältää asikloviiria 400 mg.
Yksi 800 mg tabletti sisältää asikloviiria 800 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Zovirax 200 mg: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 214 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

200 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa merkintä GXCL3 toisella puolella.

400 mg: Valkoinen, kuusikulmainen tabletti, jossa merkintä GXCM1 toisella puolella.

800 mg: Valkoinen, ovaali, kaksoiskupera tabletti, jossa merkintä GXCX5 toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Estohoito. Usein toistuvien herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste. Herpes simplex -infektioiden profylaksia potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste. Vyöruusun (herpes zosterin) hoito.

Vesirokon (varicella) hoito lapsilla ja aikuisilla, joille taudin katsotaan olevan vaarallinen esimerkiksi muun sairauden vuoksi.

Herpes simplex- ja herpes zoster- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia luuytimensiirtopotilaille. (ks. Zovirax infuusiokuiva-aine)

Yhdistelmähoito tsidovudiinin kanssa potilaille, joilla on voimakas immunosuppressio pitkälle edenneen HIV-infektion (CD4+-solujen määrä < 200 x 10⁶/l, AIDS tai myöhäinen ARC-vaihe) vuoksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yhteenveto normaali immuunivasteen potilaiden annostuksesta: (ks. yksityiskohtaisemmin alla)

Aikuiset:

Käyttöaihe:	Annostus:
HSV-infekt. hoito	1 x 200 mg x 5 x 5 vrk
HSV-infekt. estohoito	1 x 400 mg x 2
VZV-infekt.	1 x 800 mg x 5 x 7 vrk

Lapset 3 kk–2 v:

HSV-infekt. hoito 2,5 ml 40 mg/ml oraalisuspensio x 5 x 5 vrk

Lapset yli 2 v:

HSV-infekt. hoito 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensio x 5 x 5 vrk
tai 1 x 200 mg x 5 x 5 vrk

Herpes simplex -infektioiden hoito

Aikuiset: Yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) viidesti päivässä mahdollisimman tasaisin aikavälein (noin joka 4. tunti, kun jätetään yöksi muuten osuva annos ottamatta). Hoidon tulee jatkua 5 vrk, mutta vaikeissa primaari-infektioissa pitempi hoitoaika voi olla tarpeen. Ensimmäinen annos on otettava mahdollisimman varhaisessa infektion vaiheessa, residiviivissä ensimmäisten infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai heti rakkuloiden ilmaannuttua.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Herpes simplex -infektioiden hoidossa potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoidossa yli 2-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos ja alle 2-vuotiaille lapsille voidaan antaa puolet aikuisten annoksesta.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste

Estohoito tulisi aloittaa potilailla, joilla herpes simplex -infektio toistuu useita kertoja vuodessa, ja se on laboratoriotesteissä varmistettu.

Aikuiset: yksi 200 mg:n tabletti neljästi vuorokaudessa noin kuuden tunnin välein. Monilla potilailla voidaan uusintainfektio vaivattomammin estää antamalla yksi 400 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Annostusta voidaan mahdollisesti vähentää 600 mg:aan vuorokaudessa (200 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein, tai jopa kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein) hoitotuloksen siitä kärsimättä. Annoksella 800 mg/vrk saattaa joillakin potilailla esiintyä uusintainfektioita.

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

Potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Läkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste

Aikuiset: yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa n. 6 tunnin välein. Vaikeasti immuunivajavaisilla potilailla (esimerkiksi luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa 400 mg:aan neljästi vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti kannattaa harkita i.v.-antoa. Zoviraxin profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. HSV-infektioiden hoidossa ja profylaksiassa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) joka 12. tunti. Vaikeasta munuaisten toiminnan vajavuudesta kärsivillä potilailla puoliintumisaika on noin 20 tuntia, joten suositeltu tavallinen kerta-annos ei heillä johda turvalliseksi todettua korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa, kunhan annostuksessa noudatetaan pitempiä aikavälejä.

Läkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Voimakkaasti immunosuppressoitujen potilaiden hoito

800 mg neljästi vuorokaudessa, noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista lääkitystä edeltää yleensä n. kuukauden mittainen Zovirax iv-anto (ks. Zovirax infuusiokuiva-aine). Luuytimensiirtopotilailla on tutkimuksissa jatkettu hoitoa noin 6 kuukauden ajan. Pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla tutkimuksissa hoito jatkui 12 kuukautta, mutta potilaat saattavat hyötyä myös tätä pitemmästä hoitoajasta.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein annettuna. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kahdesti vuorokaudessa joka 12. tunti.

Pediatriset potilaat: Rajallisen tiedon perusteella vaikuttaa siltä, että yli kaksivuotiaille voimakkaasti immunosuppressoituihin lapsille voidaan antaa aikuisten annos.

Läkkäät potilaat: Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä

Vyöruusun ja vesirokon hoito

Aikuiset: yksi 800 mg:n tabletti (tai 10 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) viidesti vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöksi muuten osuva annos jätetään ottamatta. Vahvasti immunosuppressoitujen potilaiden kohdalla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilaille, joilla on suoliston imeytymishäiriöitä, on syytä harkita i.v.-antoa. Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista infektion puhkeamisen jälkeen. Hoidon on jatkettava seitsemän vuorokautta. Hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein annettuna. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 800 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Pediatriset potilaat

Vesirokon hoitoon:

yli 6 -vuotiaille lapsille: yksi 800 mg:n tabletti (tai 10 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa,

2–6-vuotiaille lapsille: yksi 400 mg:n tabletti (tai 5 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa.

alle 2-vuotiaille lapsille: yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa.

Annostus voidaan myös laskea 20 mg/kg:aan (annos ei tällöin kuitenkaan saa ylittää 800 mg) neljästi vuorokaudessa. Hoitoaika on viisi vuorokautta.

Iäkkäät potilaat: Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä. Zovirax ei sovi vesirokon profylaksiaan terveille henkilöille.

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 eliminoituu 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 asikloviiri-hoitojaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Asikloviirihoiton jatkaminen ei ehkä tehoa näihin viruskantoihin (ks. kohta 5.1).

Zovirax 200 mg:n tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 asikloviirihoitossa.

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 koneiden käyttökykyyn

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 toiminnanvajausta, 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-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

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, ATC-koodi: JO5AB01

Asikloviiri on asyklinen nukleosidi. Sillä on spesifinen antiviraalinen vaikutus Herpes simplex I- ja II- sekä Varicella zoster -viruksiin. Sen toksisuus nisäkässolua 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 herpeksen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina estäen viruksen DNA-synteesin, vaikuttamatta kuitenkaan normaalien solujen toimintaan.

Vyöruusun hoitotutkimukset ovat osoittaneet, että Zovirax-hoito vähentää vyöruusun akuutin vaiheen ihottumaa ja kipuja. Zovirax-hoito vähentää myös postherpeettisen neuralgian esiintyvyyttä ja kivun

kestoa. 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 steady state huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen on ollut 3 mikromol/l ja alin pitoisuus ($C_{ss \min}$) on ollut 1,6 mikromol/l. Vastaavat pitoisuudet 800 mg:n annoksen jälkeen ovat olleet 6,9 ja 3,5 mikromol/l. Suurin osa erittyy muuttumattomana munuaisten kautta.

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.

Asikloviirin munuaispuhdistuma on huomattavasti kreatiniinin poistumaa suurempi, mikä viittaa siihen, että eliminoituminen tapahtuu paitsi glomerulusfiltraation myös tubulussekreetin kautta. Asikloviirin puoliintumisaika plasmassa on noin kolme tuntia munuaistoiminnan ollessa normaali. Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguanini, jota on 10–15 % virtsaan erittyneestä lääkeaineesta. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa lääkeaineen terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 19,5 tuntia. Asikloviirin keskimääräinen pitoisuus laskee noin 60 % dialyysin aikana.

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 miespotilaille, 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 tehdyissä tutkimuksissa 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

Laktoosimonohydraatti 214 mg (vain 200 mg tableteissa)
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti A,
Povidoni
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

200 mg: 25 tablettia PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkauksessa tai lapsiturvallisessa PVC/PVDC/alumiini/paperi-läpipainopakkauksessa.

400 mg: 56 tablettia tai 25 tablettia PVC/alumiini läpipainopakkauksessa tai lapsiturvallisessa PVC/alumiini/paperi-läpipainopakkauksessa.

800 mg: 35 tablettia PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkauksessa tai lapsiturvallisessa PVC/PVDC/alumiini/paperi-läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mg: 8983
400 mg: 10130
800 mg: 10472

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

200 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

400 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

800 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.5.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zovirax 200 mg tabletter
Zovirax 400 mg tabletter
Zovirax 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 200 mg tablett innehåller 200 mg aciklovir.
En 400 mg tablett innehåller 400 mg aciklovir.
En 800 mg tablett innehåller 800 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt:

Zovirax 200 mg: En tablett innehåller 214 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

200 mg: Vit, rund, bikonvex tablett, märkt GXCL3 på ena sidan.

400 mg: Vit, hexagonal tablett, märkt GXCM1 på ena sidan.

800 mg: Vit, oval, bikonvex tablett, märkt GXCX5 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hud- och slemhinneinfektioner, även primär och recidiv genitalherpes, orsakade av herpes simplex virus (förutom neonatala herpes simplex infektioner och svåra herpes simplex-infektioner hos barn med nedsatt immunsvär).

Profylaktisk behandling. Förebyggande av frekvent förekommande herpes simplex -infektioner hos patienter med normalt immunsvär. Profylax av herpes simplex -infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär.

Behandling av bältros (herpes zoster).

Behandling av vattkoppor (varicella) hos barn och vuxna för vilka sjukdomen anses vara farlig, till exempel på grund av andra sjukdomar.

Profylax av herpes simplex- och herpes zoster- och cytomegalovirusinfektioner hos benmärgstransplanterade patienter. (se Zovirax pulver till infusionsvätska)

Kombinationsbehandling med zidovudin för patienter med stark immunsuppression på grund av långt framskriden HIV-infektion ($CD4^+$ cellantal $< 200 \times 10^6/l$, AIDS eller sent ARC stadium).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sammanfattning av dosering för patienter med normalt immunsvär: (se nedan för mer detaljerat)

Vuxna:

Indikation:	Dosering:
Behandling av HSV-infektion	1 x 200 mg x 5 x 5 dygn
Profylaktisk behandling av HSV-infektion	1 x 400 mg x 2
VZV-infektion	1 x 800 mg x 5 x 7 dygn
<i>Barn 3 mån–2 år:</i>	
Behandling av HSV-infektion	2,5 ml 40 mg/ml oralsuspension x 5 x 5 dygn
<i>Barn över 2 år:</i>	
Behandling av HSV-infektion	5 ml 40 mg/ml oralsuspension x 5 x 5 dygn eller 1 x 200 mg x 5 x 5 dygn

Behandling av herpes simplex -infektioner

Vuxna: En 200 mg tablett (eller 5 ml 40 mg/ml oralsuspension) fem gånger dagligen med så jämna mellanrum som möjligt (ungefär var 4:e timme då dosen som skulle tas under natten lämnas bort). Behandlingen ska fortsätta i 5 dagar, men vid allvarliga primära infektioner kan en längre behandlingsperiod vara nödvändig. Den första dosen ska tas så tidigt som möjligt i infektionsstadiet, i recidiv vid de första tecknen på infektion eller omedelbart efter uppkomst av blåsor.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iakttas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas. Vid behandling av herpes simplex -infektioner hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) rekommenderas en dosminskning till 200 mg två gånger dagligen och en administrering med cirka 12 timmars mellanrum.

Pediatrika patienter

Vid behandling av herpes simplex -infektioner kan barn över 2 år ges en vuxendos och barn under 2 år kan ges hälften av vuxendosen.

Äldre patienter

Hos äldre ska eventuellt nedsatt njurfunktion beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Förebyggande av herpes simplex -infektioner hos patienter med normalt immunsvär

Förebyggande behandling ska påbörjas hos patienter med flera gånger om året återkommande herpes simplex -infektion som har bekräftats med laboratorietester.

Vuxna: en 200 mg tablett fyra gånger dagligen ungefär var sjätte timme. Hos många patienter kan reinfektion förhindras mer enkelt genom att ge en tablett på 400 mg två gånger dagligen med ungefär 12 timmars mellanrum. Doseringen kan möjligen minskas till 600 mg per dygn (200 mg tre gånger dagligen med ca 8 timmars mellanrum, eller till och med två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum) utan att behandlingsresultatet påverkas. Med en dos på 800 mg/dygn kan reinfektion förekomma hos vissa patienter.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iakttas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Vid behandling av herpes simplex -infektioner hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) rekommenderas en dosminskning till 200 mg två gånger

dagligen och en administrering med cirka 12 timmars mellanrum.

Äldre patienter

Hos äldre ska eventuellt nedsatt njurfunktion beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Förebyggande av herpes simplex -infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär

Vuxna: en 200 mg tablett (eller 5 ml 40 mg/ml oralsuspension) fyra gånger dagligen med ca 6 timmars mellanrum. Hos patienter med svårt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter en benmargstransplantation) eller hos patienter med nedsatt absorption av läkemedlet från tarmen, kan dosen fördubblas till 400 mg fyra gånger om dagen eller alternativt är det värt att överväga i.v. administrering. Längden av profylaktisk användning av Zovirax bestäms enligt varaktigheten av patientens risktillstånd.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iaktas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas. Vid behandling av HSV -infektioner och profylaktisk behandling hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) rekommenderas en dosminskning till 200 mg två gånger dagligen (eller 5 ml 40 mg/ml oralsuspension) med 12 timmars mellanrum. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är halveringstiden cirka 20 timmar. Detta innebär att en rekommenderad engångs standarddos inte resulterar i högre plasmakoncentrationer än vad som anses vara säkert så länge som intervallet mellan doserna förlängs hos dessa patienter.

Äldre patienter

Hos äldre ska eventuellt nedsatt njurfunktion beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Behandling av starkt immunsupprimerade patienter

800 mg fyra gånger om dagen, ungefär var 6:e timme. Hos benmargstransplanterade patienter föregås oral medicinerings vanligen av intravenös behandling med Zovirax i ca en månad (se Zovirax pulver till infusionsvätska). I studier har behandling av benmargstransplanterade patienter pågått i cirka 6 månader. I studier på patienter med långt framskriden HIV fortsatte behandlingen i 12 månader, men patienterna kan också ha nytta av en ännu längre behandlingsperiod.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iaktas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min) rekommenderas en dosering på 800 mg tre gånger om dagen ungefär var 8:e timme. För patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) rekommenderas en dos på 800 mg två gånger om dagen med 12 timmars mellanrum.

Pediatrik population: Baserat på begränsad information verkar det som om starkt immunsupprimerade barn över två år kan ges en vuxendos.

Äldre patienter: Hos äldre ska eventuellt nedsatt njurfunktion beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Behandling av bältros och vattkoppor

Vuxna: en 800 mg tablett (eller 10 ml 80 mg/ml oralsuspension) fem gånger dagligen ungefär var 4:e timme då dosen som skulle tas under natten lämnas bort). För patienter med stark immunsupprimering (t.ex. efter benmargstransplantation) eller för patienter med absorptionsstörningar i tarmen ska i.v. administrering övervägas. Behandlingen ska påbörjas så snabbt som möjligt efter infektionens början. Behandlingen ska pågå i sju dygn. Behandlingen leder till bättre resultat om den påbörjas så snabbt som möjligt efter framträdandet av hudsymtom.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iakttas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min) rekommenderas en dosering på 800 mg tre gånger om dagen ungefär var 8:e timme. För patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet mindre än 10 ml/min) rekommenderas en dosminskning till 800 mg två gånger om dagen med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Behandling av vattkoppor:

barn över 6 år: en 800 mg tablett (eller 10 ml 80 mg/ml oralsuspension) fyra gånger om dagen,

barn 2–6 år: en 400 mg tablett (eller 5 ml 80 mg/ml oralsuspension) fyra gånger om dagen,

barn under 2 år: en 200 mg tablett (eller 5 ml 40 mg/ml oralsuspension) fyra gånger om dagen.

Dosen kan också sänkas till 20 mg/kg (dosen får dock inte överstiga 800 mg) fyra gånger om dagen. Behandlingstiden är fem dagar.

Äldre patienter: Hos äldre ska eventuellt nedsatt njurfunktion beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Zovirax lämpar sig inte som profylax av vattkoppor hos friska individer.

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: Det ska säkerställas att patienter som får höga doser aciklovir oralt eller intravenöst får tillräckligt med vätska.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid användning av andra njurtoxiska läkemedel.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter:

Aciklovir elimineras via njurarna, och därför måste dosen minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det är troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och därför ska behovet av dosminskning övervägas i denna patientgrupp. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för att utveckla neurologiska biverkningar. Tecken på neurologiska effekter ska övervakas noggrant. I de fall som rapporterats, var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepade behandling med aciklovir hos patienter med svårt nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av virusstammar med minskad känslighet för aciklovir. Fortsatt behandling med aciklovir kanske inte är effektivt mot dessa virusstammar (se avsnitt 5.1).

Zovirax 200 mg tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 primärt oförändrat i urinen genom aktiv tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt och som konkurrerar om denna mekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och minskar renal clearance av aciklovir.

Likaså har samtidig behandling med aciklovir och mykofenolatmofetil (ett immunosuppressivt medel som används av patienter som genomgått transplantation) påvisats ge en liknande ökning i plasma AUC av de icke aktiva metaboliterna. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

En experimentell studie på fem manliga personer visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas det att koncentrationen av teofyllin i plasma mäts.

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 formuleringar av Zovirax under graviditeten har sammanställts till ett register efter marknadsföring. Registret påvisar inte någon ökning av antalet födda barn med fosterskador för kvinnor som exponerats för aciklovir jämfört med befolkningen i övrigt. De observerade fosterskadorna liknade inte heller varandra och följde inte något mönster för fosterskador som kunde tyda på en gemensam orsak. I internationellt godkända standardtester orsakade systemisk administrering av aciklovir inte embryogena eller teratogena effekter på kaniner, råttor eller möss. I en icke-standardiserad studie upptäcktes avvikelser hos rättans foster, men vid så höga subkutana doser som var toxiska också för modern. Den kliniska betydelsen för dessa observationer är okänd.

Amning

Efter perorala doser på 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjolk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns risk för att barnet kan komma att exponeras för aciklovirkoncentrationer upp till 0,3 mg/kg/dygn. Av denna anledning ska Zovirax administreras med försiktighet till ammande mödrar.

Fertilitet

Se avsnitt 5.2, kliniska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska tillstånd samt biverkningsprofilen för Zovirax ska tas i beaktande när patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner bedöms.

Inga studier har utförts med aciklovir vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Dessutom kan 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 tillgängligt för att kunna uppskatta frekvensen. Dessutom kan frekvensen för biverkningarna variera beroende på indikation.

Biverkningarna klassificeras med avseende på frekvens enligt följande:
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

Psykiska störningar

Vanliga: huvudvärk, svindel

Mycket sällsynta: agitation, konfusion, darrning, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma.

Ovan nämnda biverkningar är oftast reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor

Lever och gallvägar

Sällsynta: övergående stegring av bilirubin- och leverenzymvärden

Mycket sällsynta: hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)

Mindre vanliga: urtikaria, ökat omfattande håravfall

Ökat omfattande håravfall förknippas med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel, kausalsamband med behandlingen med aciklovir är osäkert.

Sällsynta: angioödem

Njurar och urinvägar

Sällsynta: ökning av serumurea och serumkreatinin

Mycket sällsynta: akut njursvikt, njursmärta

Njursmärta kan vara förknippad med njursvikt.

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

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter har tagit engångsdoser på upp till 20 g, vanligtvis utan toxiska effekter. Patienter med upprepad oavsiktlig överdosering av oral aciklovir under flera dagar har fått biverkningar från magtarmkanalen (såsom illamående och kräkningar) och neurologiska symtom (huvudvärk och förvirring).

Överdoser av intravenöst aciklovir har gett upphov till förhöjda nivåer av serumkreatinin och en ökning av kvävehalten i blodurea och påföljande njursvikt. Neurologiska biverkningar som yrsel, hallucinationer, agitationer, konvulsioner och koma har förekommit vid intravenös överdosering.

Behandling av överdosering

Patienten som fått överdos ska övervakas noggrant för att upptäcka toxiska effekter. Hemodialys ökar kraftigt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som behandling vid symptomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: JO5AB01

Aciklovir är en acyklisk nukleosid. Den har en specifik antiviral effekt mot herpes simplex I och II samt mot varicella zoster virus. Toxiciteten gentemot icke herpesinfekterade däggdjursceller är låg. Efter att ha trängt in i en herpesinfekterad cell, fosforileras aciklovir till den aktiva föreningen aciklovirtrifosfat. Denna process kräver närvaro av tymidinkinas som är karakteristiskt för herpesvirus. Aciklovirtrifosfat fungerar som en inhibitor av, och substrat för det herpesspecifika DNA-polymeraset genom att förhindra viral DNA-syntes utan att påverka funktionen hos icke-infekterade celler.

Behandlingsstudier på bältros har påvisat att behandling med Zovirax minskar eksem och smärta i det akuta skedet av bältros. Zovirax minskar också incidensen av postherpetisk neuralgi och varaktigheten av smärta. 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 relativt mindre. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid steady state ($C_{ss \max}$) efter en dos på 200 mg som gavs med fyra timmars mellanrum har varit 3 mikromol/l och den lägsta koncentrationen ($C_{ss \min}$) har varit 1,6 mikromol/l. Motsvarande koncentrationer efter en dos på 800 mg har varit 6,9 och 3,5 mikromol/l. Det mesta utsöndras oförändrat via njurarna. Då en grupp av nyfödda behandlades med aciklovir 15 mg/kg var åttonde timme uppvisades en ungefärlig dosproportionell ökning, med ett C_{\max} på 83,5 mikromolar (18,8 mikrogram/ml) och ett C_{\min} på 14,1 mikromolar (3,2 mikrogram/ml).

Eftersom den renala utsöndringen av aciklovir överstiger kreatininclearance sker sannolikt eliminationen både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Aciklovir har en halveringstid i plasma på cirka tre timmar då njurfunktionen är normal. Aciklovirs enda signifikanta metabolit är 9-

karboxymetoximetylguanin, som utgör 10–15 % av det utsöndrade läkemedlet i urinen. Vid kronisk njursvikt är läkemedlets terminala halveringstid i genomsnitt 19,5 timmar. Den genomsnittliga koncentrationen av aciklovir minskar med ca 60 % under dialys.

Hos äldre minskar total clearance med åldern, associerat med en minskning av kreatininclearance. Den terminala halveringstiden förändras dock inte mycket. Samtidig administrering av aciklovir och zidovudin till HIV-patienter har inte orsakat några mätbara förändringar i farmakokinetiken för någon av substanserna. Ingen mutagenicitet observerades i studierna på nio av elva mikrob- eller däggdjursceller. Effekten var synlig i två studier på däggdjursceller, men i detta fall var koncentrationerna minst x gånger högre än plasmakoncentrationerna hos människa (x beror på administrerings sättet: 25-faldig efter i.v. och 150-faldig efter oral administrering).

Kliniska studier

Det finns inga data om effekten av oralt eller intravenöst administrerat aciklovir på kvinnors fertilitet. I en studie administrerades ett gram aciklovir dagligen oralt i sex månader till 20 manliga patienter med normalt spermieantal i sädesvätskan. Aciklovir verkade inte ha någon kliniskt relevant effekt på spermernas antal, rörlighet eller morfologi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Studier som behandlar celldifferentiering gav tvetydiga resultat. De antyder ändå inte att klinisk användning av aciklovir skulle utgöra en genetisk risk för människan.

Karcinogenicitet

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

Fertilitet

I studier på råttor och hund har aciklovir visat sig ha biverkningar på spermatogenesisen som till stor del är reversibla då det även har toxiska effekter. I dessa fall har doseringen dock varit signifikant högre än den terapeutiska dosen. I studier 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-standardiserad studie upptäcktes missbildningar hos rättans foster, men först vid så höga subkutana doser som var toxiska också för modern. Den kliniska betydelsen för dessa observationer är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 214 mg (endast 200 mg tabletter)
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat A,
Povidon
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg: 25 tabletter i PVC/PVDC/aluminium blisterförpackning eller i barnskyddad PVC/PVDC/aluminium/pappers blisterförpackning

400 mg: 56 tabletter eller 25 tabletter i PVC/aluminium blisterförpackning eller i barnskyddad PVC/aluminium/pappers blisterförpackning

800 mg: 35 tabletter i PVC/PVDC/aluminium blisterförpackning eller i barnskyddad PVC/PVDC/aluminium/pappers blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE V GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 8983

400 mg: 10130

800 mg: 10472

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

200 mg

Datum för det första godkännandet: 20.3.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

400 mg

Datum för det första godkännandet: 20.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

800 mg

Datum för det första godkännandet: 15.5.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.8.2021