

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, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää sorbitolia 315 mg, metyyliiparahydroksibentsoaattia 1 mg ja propyyliiparahydroksibentsoaattia 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

Herpes simplex -viruksen aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, myös genitaalierpeksen primaari-infektio 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.

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 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.

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.

Voimakkaasti immunosuppressoitujen potilaiden CMV-infektion hoito:

800 mg neljästi vuorokaudessa, noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista lääkitystä edeltää yleensä n. kuukauden mittainen Zoviraxin i.v.-anto (ks. Zovirax infuusiokuiva-aine). Luuytimensiirtopotilaille 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 immunosuppressoitujen lapsille voidaan antaa aikuisten annos.

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.

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. Hoidon on jatkettava seitsemän vuorokautta. Vahvasti immunosuppressoitujen potilaiden kohdalla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilaille, joilla on suoliston imeytymishäiriöitä, on syytä harkita i.v.-lääkitystä. Hoito tulisi aloittaa niin

pian kuin mahdollista infektion puhkeamisen jälkeen. 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. 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 1575 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 ”gaspingoireyhtymä”). 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 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 kudos

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, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, 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 herpesksen 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 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_{ssmax}) suurenee tasolle 0,7 mikrog/ml neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. C_{ssmax} -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-karboksimetoksimetyyliiganiini, 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 kestävässä 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 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 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 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

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

25.10.2021

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.

Hjälpämne 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

Infektioner i hud och slemhinnor orsakade av herpes simplex-virus, även primära och recidiverande infektioner av genital herpes (förutom neonatala herpes simplex-infektioner och svåra herpes simplex-infektioner hos barn med nedsatt immunsvar).

Profylaxbehandling: Profylax mot frekvent återkommande herpes simplex-infektioner hos patienter med normalt immunsvar. Profylax mot herpes simplex-infektioner hos patienter med nedsatt immunsvar.

Behandling av bältros (herpes zoster).

Behandling av vattkoppor (varicella) hos barn och vuxna för vilka sjukdomen anses vara farlig, t.ex. på grund av annan sjukdom.

Profylax mot herpes simplex- och herpes zoster- samt cytomegalovirusinfektioner hos benmärgstransplanterade patienter. (Se Zovirax pulver till infusionsvätska).

Som kombinationsbehandling med zidovudin hos patienter med kraftig immunsuppression på grund av långt framskriden HIV-infektion (antal CD4+-celler $< 200 \times 10^6/l$, AIDS eller sen ARC-fas).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna:

Indikation:	Dosering:
Behandling av HSV-infektion	1 x 200 mg x 5 x 5 dygn
Profylax av HSV-infektion	1 x 400 mg x 2
VZV-infektion.	1 x 800 mg x 5 x 7 dygn

Barn 3 månader–2 år:

Behandling av HSV-infektion 2,5 ml 40 mg/ml oral suspension x 5 x 5 dygn

Barn över 2 år:

Behandling av HSV-infektion 5 ml 40 mg/ml oral suspension x 5 x 5 dygn
eller 1 x 200 mg x 5 x 5 dygn

Behandling av herpes simplex-infektioner

Vuxna: En tablett på 200 mg (eller 5 ml 40 mg/ml oral suspension) fem gånger dagligen med så jämna mellanrum som möjligt (cirka var fjärde timme då ingen dos tas på natten). Behandlingen bör pågå i 5 dygn, men vid svåra primära infektioner kan en längre behandlingstid vara nödvändig. Den första dosen ska tas så tidigt som möjligt under infektionen, vid recidiv vid första tecken på infektion eller omedelbart efter att blåsor uppstår.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska vidtas då aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska säkerställas. Vid behandling av herpes simplex-infektioner hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas en dosreduktion till 200 mg två gånger dagligen med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

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 eventuell försämring av njurfunktionen beaktas och dosen justeras i enlighet därmed (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Profylax mot herpes simplex-infektioner hos patienter med normalt immunsvär

Behandlingen bör inledas hos patienter med herpes simplex-infektion som återkommer flera gånger om året och som bekräftats genom laborietester.

Vuxna: En 200 mg tablett fyra gånger dagligen ungefär var sjätte timme. Hos många patienter är det lättare att förhindra ett infektionsåterfall genom att ge en tablett på 400 mg två gånger dagligen med ungefär 12 timmars mellanrum. Dosen kan eventuellt reduceras till 600 mg dagligen (200 mg tre gånger dagligen ungefär var 8:e timme, eller till och med två gånger dagligen ungefär var 12:e timme) utan att behandlingsresultatet drabbas av detta. En dos på 800 mg/dag kan leda till återkommande infektioner hos vissa patienter.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska vidtas då aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska säkerställas.

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas en dosreduktion till 200 mg två gånger dagligen som ges med ungefär 12 timmars mellanrum.

Äldre patienter

Hos äldre ska eventuell försämring av njurfunktionen beaktas och dosen justeras i enlighet därmed (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Profylax mot herpes simplex-infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär

Vuxna: En 200 mg tablett (eller 5 ml 40 mg/ml oral suspension) fyra gånger dagligen med ungefär 6 timmars mellanrum. Hos patienter med svår immunbrist (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med minskad läkemedelsabsorption från tarmen kan dosen fördubblas till 400 mg fyra gånger dagligen eller alternativt kan intravenös administrering övervägas. Längden på användningen av Zovirax profylaktiskt beror på hur länge patientens risktillstånd varar.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska vidtas då aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska säkerställas. Vid behandling av HSV-infektioner och profylax för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas dosreduktion till 200 mg två gånger dagligen (eller 5 ml 40 mg/ml oral suspension) var 12:e timme. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är halveringstiden cirka 20 timmar, vilket innebär att den rekommenderade engångsdosen inte leder till högre plasmakoncentrationer än vad som konstaterats vara säkert, förutsatt att dosintervallet är längre.

Äldre patienter

Hos äldre ska eventuell försämring av njurfunktionen beaktas och dosen justeras i enlighet därmed (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Behandling av CMV-infektion hos patienter med kraftig immunsuppression:

800 mg fyra gånger dagligen, ungefär var 6:e timme. Hos benmärgstransplanterade patienter föregås den orala behandlingen vanligtvis av en dos av intravenöst administrerat Zovirax i ungefär en månad (se Zovirax pulver till infusion). I studier på patienter med benmärgstransplantation har behandlingen fortsatt i cirka 6 månader. I studier på patienter med långt framskriden HIV-sjukdom fortsatte behandlingen i 12 månader, men patienterna kan också ha nytta av längre behandlingstid.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska vidtas då aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska säkerställas. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min) rekommenderas en dos på 800 mg tre gånger dagligen som ges med ungefär 8 timmars mellanrum. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas en dos på 800 mg två gånger dagligen var 12:e timme.

Pediatrisk population: Begränsade data tyder på att vuxendos kan ges till kraftigt immunsuppressiva barn över två år.

Äldre patienter: Hos äldre ska eventuell försämring av njurfunktionen beaktas och dosen justeras i enlighet därmed (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Behandling av bältros och vattkoppor

Vuxna: En tablett på 800 mg (eller 10 ml 80 mg/ml oral suspension) fem gånger dagligen med ungefär fyra timmars mellanrum då ingen dos tas på natten. Behandlingen ska pågå i 7 dygn. Hos kraftigt immunsuppressiva patienter (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt tarmabsorption ska intravenös behandling övervägas. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter det att infektionen brutit ut. Behandlingen ger bättre resultat om den påbörjas så snart som möjligt efter det att hudsymtomen har uppstått.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska vidtas då aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska säkerställas. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min) rekommenderas en dos på 800 mg tre gånger dagligen med ungefär 8 timmars mellanrum. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas en dosreduktion till 800 mg två gånger dagligen som ges med ungefär 12 timmars mellanrum.

Pediatrik population

För behandling av vattkoppor:

för barn över 6 år: en tablett på 800 mg (eller 10 ml 80 mg/ml oral suspension) fyra gånger dagligen, för barn mellan 2 och 6 år: en tablett på 400 mg (eller 5 ml 80 mg/ml oral suspension) fyra gånger dagligen,

för barn under 2 år: en 200 mg tablett (eller 5 ml 40 mg/ml oral suspension) fyra gånger dagligen.

Dosen kan också sänkas till 20 mg/kg (dock får dosen då inte överstiga 800 mg) fyra gånger dagligen. Behandlingstiden är fem dygn.

Äldre patienter: Hos äldre ska eventuell försämring av njurfunktionen beaktas och dosen justeras i enlighet därmed (se Nedsatt njurfunktion). Hos patienter som får höga orala doser av aciklovir ska adekvat hydrering säkerställas.

Zovirax är inte lämpligt som profylax mot vattkoppor hos friska personer.

Administreringssätt

För 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 hereditär 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 såsom 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 acidosis). 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 acidosis).

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 råtta 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

Psykiska störningar

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Mycket sällsynta: agitation, förvirring, tremor, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symptom, 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, direkt verkande, nukleosider och nukleotider, 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 fosforyleras i den aktiva formen till aciklovirtrifosfat efter att ha kommit in i en herpesmittad cell. Denna process kräver närvaro av tymidinkinaser 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.

Behandlingsstudier på bältros har påvisat att behandling med Zovirax minskar eksem och smärta i det akuta skedet av bältros. Zovirax-behandling 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 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 (Vd/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-karboxymetoximetylguanin 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 däggdjurscellstester. 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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

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

25.10.2021