

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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:

Aclovir 200 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 203 mg.

Aclovir 400 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 406 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

200 mg: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella, halkaisija 12 mm.

400 mg: valkoinen kapselitabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla, 19 x 8 mm.

800 mg: valkoinen kapselitabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla, 20 x 9,4 mm.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, mukaan lukien primaarinen ja uusiutunut genitaalierpes (lukuun ottamatta neontaalisia *Herpes simplex* -infektioita ja vaikeita *Herpes simplex* -infektioita lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste).

Usein toistuvien herpesinfektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste.

Herpes simplex -infektioiden esto aikuisilla potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Vyöruusun (*Herpes zoster*) hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Herpes simplex -infektioiden hoito

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

Herpes simplex -infektioiden ennaltaehkäisevä hoito

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

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

Vyöruusun hoito

Aikuisille 800 mg viisi kertaa päivässä seitsemän vuorokauden ajan.

Vesirokon hoito

Aikuisille 800 mg viisi kertaa päivässä seitsemän vuorokauden ajan.

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

Pediatriset potilaat

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

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

Vesirokon hoito

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

Hoitoa jatketaan viiden päivän ajan.

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

Iäkkäät potilaat

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asikloviirille, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Aclovirin käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai iäkkäiden potilaiden hoidossa

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

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

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

Apuaineet

Natrium

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

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää Aclovir 200 mg:n tai Aclovir 400 mg:n tabletteja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana virtsaan, aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Mikä tahansa muu lääkeaine, joka kilpailee tästä samasta poistumismekanismista, saattaa lisätä asikloviirin pitoisuutta plasmassa. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla, ja ne myös vähentävät asikloviirin munuaispuhdistumaa. Samankaltaiset asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (immunosuppressantti, jota käytetään elinsiirtopotilaille) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen kasvua on

havaittu, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Annosmuutoksiin ei kuitenkaan ole tarvetta, sillä asikloviirilla on suuri terapeuttinen leveys.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Katso kohta 5.2, Kliiniset tutkimukset.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Luettelo haittavaikutuksista

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

Veri ja imukudos

hyvin harvinaiset: anemia, leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

harvinaiset: anafylaksia

*Psyykkiset häiriöt**

hyvin harvinaiset: kiihtyneisyys, sekavuus, hallusinaatiot, psykoottiset oireet

*Hermosto**

yleiset: päänsärky, huimaus

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

harvinaiset: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

yleiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut

Maksa ja sappi

harvinaiset: bilirubiiniarvojen ja maksaentsyymiarvojen korjautuva suureneminen

hyvin harvinaiset: hepatiitti, ikterus

Iho ja ihonalainen kudokset

yleiset: kutina, ihottumat (mukaan lukien valoherkkyys)

melko harvinaiset: urtikaria, nopeutunut, epämääräinen hiustenlähtö

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

harvinaiset: angioedeema

Munuaiset ja virtsatie

harvinaiset: veren urea- ja kreatiniiniarvojen nousu

hyvin harvinaiset: akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaiskipu

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

yleiset: uupumus, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Asikloviiri 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 herpeskelle ominaisen tymidiinikinaasin läsnäoloa. Asikloviiritrifosfaatti toimii herpeskseen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina estäen viruksen DNA-synteesin, vaikuttamatta kuitenkaan normaalien solujen toimintaan.

Vyöruusun hoitotutkimukset ovat osoittaneet, että asikloviiri hoito vähentää vyöruusun akuutin vaiheen ihottumaa ja kipuja. asikloviirihoito vähentää myös postherpeettisen neuralgian esiintyvyyttä ja kivun 8 kestoa. Vesirokossa asikloviirihoito ei ole osoitettu vähentävän vesirokon vaikeita komplikaatioita, mutta hoito lyhentää taudin kestoa ja vähentää oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

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 tubulussekreetion kautta. Asikloviirin puoliintumisaika plasmassa on noin kolme tuntia munuaistoiminnan ollessa normaali. Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguaniini, 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 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

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

Karsinogeenisuus

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

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardi-kokeissa systemisesti 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

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

200 mg lisäksi: laktoosimonohydraatti 203 mg, kopovidoni.

400 mg lisäksi: laktoosimonohydraatti 406 mg, kopovidoni.

800 mg lisäksi: povidoni.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

200 mg, 400 mg: 4 vuotta.

800 mg: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

400 mg: 60 tablettia PVC/alumiini-läpipo inopakkauksessa.

800 mg: 35 tablettia PVC/alumiini-läpipo inopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 12137

400 mg: 12182

800 mg: 12577

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

200 mg ja 400 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.03.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.9.2008

800 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aclovir 200 mg tablett
Aclovir 400 mg tablett
Aclovir 800 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Aclovir 200 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 203 mg laktosmonohydrat.

Aclovir 400 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 406 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Preparatets utseende:

200 mg: Vit, rund, bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Diameter: 12 mm.
400 mg: Vit kapseltablett försedd med brytskåra på bägge sidorna. Storlek: 19 x 8 mm.
800 mg: Vit kapseltablett försedd med brytskåra på bägge sidorna. Storlek: 20 x 9,4 mm.
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av infektioner i hud och slemhinnor orsakade av *Herpes simplex*-virus, inklusive initial och återkommande genital herpes (förutom neonatala *Herpes simplex* infektioner och svåra *Herpes simplex* infektioner hos barn med nedsatt immunsvär).

Suppressiv (förebyggande) behandling av återkommande herpesinfektioner hos immunkompetenta patienter.

Profylax mot *Herpes simplex*-infektioner hos vuxna patienter med nedsatt immunförsvar.

Behandling av bältros (*Herpes zoster*).

Behandling av vattkoppor (*Varicella zoster*) hos barn och vuxna, hos vilka sjukdomen anses riskfylld på grund av exempelvis annan sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av Herpes simplex-infektioner

Dosen för vuxna är 200 mg fem gånger dagligen (cirka var 4:e timme) i fem dagars tid. Behandlingen ska sättas in möjligast tidigt. Vid svåra initiala infektioner kan en längre behandlingstid krävas.

Suppressiv behandling av Herpes simplex-infektioner

Dosen för immunkompetenta vuxna är 200 mg fyra gånger dagligen (cirka var 6:e timme) eller 400 mg två gånger dagligen.

Hos vuxna med nedsatt immunförsvar är dosen 200 mg fyra gånger dagligen. Om immunförsvaret är kraftigt nedsatt eller upptaget av läkemedlet försvagat, kan dosen fördubblas eller intravenös administrering övervägas.

Behandling av bältros

Dosen för vuxna är 800 mg fem gånger dagligen i sju dagars tid.

Behandling av vattkoppor

Dosen för vuxna är 800 mg fem gånger dagligen i sju dagars tid.

Vid fall av nedsatt njurfunktion ska dosen minskas. Då den glomerulära filtrationshastigheten är mindre än 10 ml/min, ska antalet dagliga doser halveras.

Pediatrisk population

Behandling av herpes simplex-infektioner och profylax mot herpes simplex-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar

Barn över två år ska ges vuxendosen. Barn under två år behandlas med den halva vuxendosen.

Behandling av vattkoppor

≥ 6 år	800 mg aciklovir fyra gånger dagligen
2–5 år	400 mg aciklovir fyra gånger dagligen
< 2 år	200 mg aciklovir fyra gånger dagligen

Behandlingstiden är fem dagar.

Dosen kan beräknas mer noggrant enligt följande: 20 mg aciklovir/kg (dosen får inte överskrida 800 mg aciklovir) fyra gånger dagligen.

Äldre patienter

Vid behandling av äldre personer bör risken för nedsatt njurfunktion observeras. Dosen ska vid behov reduceras i förhållande till njurfunktionsnedsättningen (för dosering i samband med nedsatt njurfunktion, se följande underrubrik). En adekvat hydrering av äldre personer som behandlas med höga orala doser av aciklovir bör upprätthållas.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering bör upprätthållas.

Vid behandling av *herpes simplex*-infektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 200 mg två gånger dagligen, cirka var 12:e timme.

Vid behandling av *herpes zoster*-infektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration under 10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir två gånger dagligen (cirka var 12:e timme), och vid behandling av patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration 10–25 ml/min) en dosjustering till 800 mg tre gånger dagligen (ca var 8:e timme).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aciklovir, valaciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering av patienterna bör upprätthållas hos patienter som behandlas med intravenöst aciklovir eller med höga perorala doser.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid samtidigt bruk av andra nefrotoxiska läkemedel.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre personer

Aciklovir elimineras genom njurclearance och därför måste dosen justeras 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 hos dessa patienter.

Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion föreligger en ökad risk för neurologiska biverkningar, och därför ska dessa patienter övervakas noga med avseende på eventuella tecken som tyder på sådana reaktioner. I de fall som rapporterats, var reaktionerna i allmänhet reversibla efter att behandlingen upphört (se avsnitt 4.8).

Långvariga eller upprepade behandlingar med aciklovir till patienter med betydligt nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av sådana virusstammar som innehar en minskad känslighet och som därför inte nödvändigtvis svarar på fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen

Natrium

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

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Aclovir 200 mg eller Aclovir 400 mg tabletter: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras primärt oförändrat i urinen via aktiv renal tubulär sekretion. Andra läkemedel som konkurrerar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism, och de minskar även renalt clearance av aciklovir. Vid samtidig behandling med aciklovir och mykofenolatmofetil (ett immunosuppressivt medel som används av patienter som genomgått transplantation) har en liknande ökning i AUC för den inaktiva metaboliten konstaterats. Dosjustering är dock inte nödvändig, eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt index.

Resultaten från en experimentell studie på fem manliga, frivilliga försökspersoner tyder på att en samtidig behandling med aciklovir skulle öka AUC för totaldosen av teofyllin med ca 50 %. En uppföljning av teofyllinhalten i plasma rekommenderas därför vid fall av samtidig behandling med aciklovir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om den förväntade nyttan överväger eventuella okända risker.

I en registerstudie av gravida som gjordes efter marknadsgodkännandet av aciklovir ingick dokumenterade utfall av kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir under graviditet. Data från registerstudien visar inte på någon ökning av missbildningar hos de foster som exponerats för aciklovir under graviditeten jämfört med den allmänna populationen. De missbildningar som förekom uppvisade inte heller några unika eller konsekventa mönster för att kunna fastställa ett samband. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester gav inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss. I ett icke-standardiserat test på råttor konstaterades avvikelser hos fostren, men endast efter så höga subkutana doser att de också orsakade maternell toxicitet. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Amning

Efter perorala doser på 200 mg aciklovir fem gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjölk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger högre än nivåerna i plasma. Med dessa nivåer föreligger en möjlig risk för att barnet kan komma att exponeras för aciklovirdoser på upp till 0,3 mg/kg/dygn. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ordineras till en ammande kvinna.

Fertilitet

Se avsnitt 5.2, Kliniska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska tillstånd och biverkningsprofilen för aciklovir bör beaktas vid utvärderingen av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Inga studier har utförts med aciklovir vad gäller eventuell inverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner. Risken för eventuellt skadliga effekter kan inte utvärderas på basen av den aktiva substansens farmakologiska egenskaper.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som biverkningarna nedan är presenterade inom är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns inte tillräckliga data att tillgå för att kunna uppskatta frekvensen. 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: anemi, leukopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: anafylaxi

*Psykiska störningar**

Mycket sällsynta: agitation, förvirring, hallucinationer, psykotiska symtom

*Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: huvudvärk, svindel
Mycket sällsynta: tremor, ataxi, dysartri, kramper, dåsighet, encefalopati, koma

* Dessa biverkningar är i allmänhet reversibla och de har vanligen rapporterats hos patienter med njurinsufficiens eller predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor

Lever och gallvägar

Sällsynta: reversibel ökning av bilirubin- och leverenzymvärden
Mycket sällsynta: hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: klåda, hudutslag (inklusive ökad fotosensitivitet)

Mindre vanliga: urtikaria, ökat och diffust håravfall

Sällsynta: angioödem

När det gäller det ökade diffusa håravfallet (vilket är en biverkning som har förknippats med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel) är det eventuella kausalsambandet till behandlingen med aciklovir hittills oklart.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: ökade halter av urea och kreatinin i blodet

Mycket sällsynta: akut njurinsufficiens, njursmärta

Njursmärta kan vara förknippad med njurinsufficiens.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: utmattning, 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

Aciklovir absorberas endast delvis ur magtarmkanalen. Vanligtvis har patienter som tagit en engångsöverdosis på upp till 20 g aciklovir inte upplevt några toxiska effekter. I samband med upprepade oavsiktliga överdoseringar av oralt aciklovir under flera dagar i följd har biverkningar från magtarmkanalen (såsom illamående och kräkningar) och neurologiska biverkningar (huvudvärk och förvirring) förekommit.

Överdoserings av intravenöst aciklovir har resulterat i en ökning av serumkreatinin och blodurea med påföljande njursvikt. Neurologiska biverkningar, såsom förvirring, hallucinationer, agitation, kramper och koma, har observerats i samband med intravenös överdosering.

Behandling

Patientens tillstånd ska noggrant följas upp med tanke på eventuella tecken på toxicitet. Hemodialys ger en kraftig ökning i elimineringen av aciklovir ur blodet, och denna metod kan därför övervägas som ett alternativ vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande
ATC-kod: J05AB01

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, fosforeras 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 herpes-specifika DNA-polymeraset genom att förhindra viral DNA-syntes utan att påverka funktionen hos icke-infekterade celler. Behandlingsstudier på bältros har påvisat att behandling med aciklovir minskar eksem och smärta i det akuta skedet av bältros. Aciklovir minskar också incidensen av postherpetisk neuralgi och varaktigheten av smärta. Vid vattkoppor har behandling med aciklovir 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

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

Mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykolat
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat.

Tabletterna på 200 mg innehåller dessutom: 203 mg laktosmonohydrat, kopovidon.
Tabletterna på 400 mg innehåller dessutom: 406 mg laktosmonohydrat, kopovidon.
Tabletterna på 800 mg innehåller dessutom povidon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

200 mg, 400 mg: 4 år.

800 mg: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg: Recept- och egenvårdsläkemedel: 25 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium

400 mg: 60 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium.

800 mg: 35 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 12137

400 mg: 12182

800 mg: 12577

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

200 mg och 400 mg:

Datum för det första godkännandet: 20.3.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 3.9.2008

800 mg:

Datum för det första godkännandet: 28.7.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 3.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.7.2022