

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletit
Aciclovir Sandoz 400 mg tabletit
Aciclovir Sandoz 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aciclovir Sandoz 200 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 200 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 35 mg.

Aciclovir Sandoz 400 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 400 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 70 mg.

Aciclovir Sandoz 800 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 800 mg.

Apuaine, joka vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 140 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

Aciclovir Sandoz 200 mg: Valkoinen pyöreä tabletti, jossa jakoura toisella puolella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Aciclovir Sandoz 400 mg: Valkoinen, kaksoiskupera pyöreä tabletti, jossa jakoura toisella puolella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Aciclovir Sandoz 800 mg: Valkoinen, kaksoiskupera pitkänomainen tabletti, jossa jakoura molemmin puolin tablettia. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

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

Herpes simplex- ja herpes zoster- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia luuytimensiirtopotilailla.

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:

Indikaatio ja annostus:

HSV-infektion hoito: Yksi 200 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti viisi kertaa vrk:ssa viiden vrk:n ajan (ks. alla).

HSV-infektion estohoito: Yksi 400 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti kaksi kertaa vrk:ssa (ks. alla).

VZV-infektion hoito: Yksi 800 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti viisi kertaa vrk:ssa seitsemän vuorokauden ajan (ks. alla).

Lapset yli 2 v:

HSV-infektion hoito: Yksi 200 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti viisi kertaa vrk:ssa viiden vrk:n ajan.

Herpes simplex -infektioiden hoito

Aikuiset:

Yksi 200 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti 5 kertaa vuorokaudessa mahdollisimman tasaisin aikavälein (noin joka 4. tunti, kun jätetään yöksi 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, residiiveissä ensimmäisien 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 toiminta 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 Aciclovir Sandoz -tabletti 4 kertaa vuorokaudessa noin kuuden tunnin välein. Monilla potilailla voidaan uusintainfektio vaivattomammin estää antamalla yksi 400 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Annostusta voidaan mahdollisesti vähentää 600 mg:aan vuorokaudessa (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa noin 8 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 toiminta 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 profylaksia potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste

Aikuiset:

Yksi 200 mg:n Aciclovir Sandoz -tabletti 4 kertaa 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 neljä kertaa vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti kannattaa harkita antoa laskimoon. Aciclovir Sandozin profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan infektorisikin 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 joka 12. tunti. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta 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 hoito

800 mg neljä kertaa vuorokaudessa, noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista lääkitystä edeltää yleensä n. kuukauden mittainen iv-lääkitys. 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 immunosuppressoituille 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 5 kertaa vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöksi muuten osuva annos jätetään ottamatta. Vahvasti immunosuppressoitujen potilaiden kohdalla (esim. luuytimensiirron jälkeen) tai potilaille, joilla on suoliston imeytymishäiriöitä, on syytä harkita i.v.-lääkitystä. Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista infektion puhkeamisen jälkeen. Hoidon on jatkuttava seitsemän vuorokautta. Hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaistoiminta 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 neljästi vuorokaudessa,
2–6-vuotiaille lapsille: yksi 400 mg:n tabletti neljästi vuorokaudessa.
Alle 2-vuotiaille lapsille: yksi 200 mg:n tabletti 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.

Aciclovir Sandoz 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, saavat riittävästi nestettä.

Muiden munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Käyttö potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt sekä iäkkäillä potilailla

Asikloviiri eliminoiduu munuaisten kautta ja sen tähden Aciclovir Sandoz -annosta on pienennettävä potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta yleensä heikkenee, joten annosmuutosten tarvetta tulee harkita näillä potilailla. Neurologisten haittojen riski on suurentunut sekä iäkkäillä potilailla että potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin neurologisten haittojen varalta. Ilmoitetuissa tapauksissa neurologiset haitat kumoutuivat yleensä, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Immuunipuutteiset potilaat

Asikloviirin pitkittynyt tai toistuva käyttö vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla voi johtaa resistentimpien viruskantojen valikoitumiseen. Nämä kannat eivät välttämättä reagoi enää asikloviirihoidolle (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoiduu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisella tubulussekreetiolla. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tästä mekanismista, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta.

Samaten asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen kasvua on havaittu, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Asikloviirin laajan terapeuttiläisyyden vuoksi annostusta tai annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Viidelle miehelle tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa samanaikainen asikloviirihoito suurensi teofylliinin kokonaisannoksen AUC:tä noin 50 %. Teofylliinin plasmapitoisuuksien mittaaminen samanaikaisen asikloviirihoidon aikana on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asikloviirin käyttöä tulee harkita vain, jos hoidon mahdolliset edut äidille ylittävät mahdolliset tuntemattomat riskit sikiölle.

Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Rekisteritiedoista ei ole havaittu, että synnyttäneiden epämuodostumien määrä olisi asikloviirille altistuneilla naisilla muuta väestöä suurempi. Havaitut synnyttäiset epämuodostumat eivät olleet tavanomaisesti havaittavista poikkeavia eikä niissä havaittu mitään johdonmukaista kaavaa, joka viittaisi yhteiseen syyhyn. Kansainvälisesti hyväksytyissä standarditutkimuksissa systeeminen asikloviiri-altistus ei aiheuttanut alkiotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia kaniinilla, rotalla eikä hiirellä. Rotille tehdyssä vakioimattomassa testissä todettiin sikiön poikkeavuuksia mutta vain niin suurten ihonalaisten annosten jälkeen, että ne olivat myös emolle toksisia. Löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Kliiniset tutkimukset, ks. kohta 5.2.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn arvioinnissa on otettava huomioon potilaan kliininen tila ja asikloviirin haittatapahtumaprofiili.

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Haitallisten vaikutusten mahdollisuutta ei pystytä arvioimaan lääkkeen 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.

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 harvinaiset: Anemia, leukopenia, trombositopenia

Immuunijärjestelmä:

Harvinaiset: Anafylaksia

Psyykkiset häiriöt ja hermosto

Yleiset: Päänsärky, huimaus
Hyvin harvinaiset: Agitaatio, sekavuus, vapina, ataksia, dysartria, aistiharhat, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma

Yllä mainitut tapahtumat ovat yleensä korjautuvia, ja niitä ilmoitetaan yleensä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappi

Harvinaiset: Ohimenevää bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen nousua
Hyvin harvinaiset: Hepatiitti, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: Kutina, ihottuma (myös valoherkkyys)
Melko harvinaiset: Urtikaria, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö

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

Harvinaiset: Angioedeema

Munuaiset ja virtsatie

Harvinaiset: Veren urea- ja kreatiniiniarvojen suureneminen
Hyvin harvinaiset: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaiskipu

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: Väsymys, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 suun kautta jopa 20 g kerta-annoksia, yleensä ilman toksisia vaikutuksia. Potilailla, jotka ovat toistuvasti usean päivän ajan ottaneet vahingossa yliannoksia asikloviiria suun kautta, on ollut mahasuolikanavan oireita (kuten pahoinvointia ja oksentelua) ja neurologisia oireita (päänsärkyä ja sekavuutta).

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

Yliannosten hoito

Yliannoksen saaneita on seurattava tarkkaan toksisten vaikutusten havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa merkittävästi asikloviirin poistumista verestä, joten sen käyttöä hoidossa voidaan harkita, 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 asikloviirihoito vähentää vyöruusun akuutin vaiheen ihottumaa ja kipuja. Asikloviirihoito vähentää myös postherpeettisen neuralgian esiintyvyyttä ja kivun 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 vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa (C_{ssmax}) neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen on ollut 3 $\mu\text{mol/l}$ ja alin pitoisuus (C_{ssmin}) on ollut 1,6 $\mu\text{mol/l}$. Vastavat pitoisuudet 800 mg:n annoksen jälkeen ovat olleet 6,9 ja 3,5 $\mu\text{mol/l}$. Suurin osa erittyy muuttumattomana munuaisten kautta.

Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviirihoitoa 15 mg/kg joka kahdeksas tunti, havaittiin C_{max} -arvon (83,5 μmol , 18,8 $\mu\text{g/ml}$) ja C_{min} -arvon (14,1 μmol , 3,2 $\mu\text{g/ml}$) kasvavan likimäärin annoksen mukaan.

Asikloviirin munuaispuhdistuma on huomattavasti kreatiiniinipuhdistumaa 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-karboksimetoksimetyyliguaniniini, 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 puhdistuman vähenemiseen,

kuitenkaan terminaalinen puoliintumisaika ei juuri muutu. Asikloviirin ja tsidovudiinin samanaikainen anto HIV-potilaille ei ole aiheuttanut kummankaan farmakokinetikkaan 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 terapeuttista annosta suurempi. Kahdella hiirisukupolvella tehdyissä tutkimuksissa oraalisesti annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardi-kokeissa ei systemisesti annettu asikloviiri 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
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kopovidoni
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

200 mg ja 800 mg: 3 vuotta
400 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

200 mg ja 800 mg: Säilytä alle 25 °C.

400 mg: Ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PP/alumiini-läpipainopakkaus, PVC/alumiini-läpipainopakkaus tai HDPE-tablettipurkki, jossa HDPE-kansi.

Aciclovir Sandoz 200 mg: Reseptivalmiste: 25 ja 100 tablettia. Itsehoitovalmiste: 25 tablettia.

Aciclovir Sandoz 400 mg: 70 tablettia.

Aciclovir Sandoz 800 mg: 35 tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mg: 18419

400 mg: 18420

800 mg: 18421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.05.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletter

Aciclovir Sandoz 400 mg tabletter

Aciclovir Sandoz 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aciclovir Sandoz 200 mg

1 tablett innehåller 200 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt

1 tablett innehåller 35 mg laktosmonohydrat.

Aciclovir Sandoz 400 mg

1 tablett innehåller 400 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt

1 tablett innehåller 70 mg laktosmonohydrat.

Aciclovir Sandoz 800 mg

1 tablett innehåller 800 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt

1 tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Beskrivning av läkemedlet:

Aciclovir Sandoz 200 mg: Vit, rund tablett med en brytskåra på den ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Aciclovir Sandoz 400 mg: Vit, bikonvex, rund tablett med en brytskåra på den ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Aciclovir Sandoz 800 mg: Vit, bikonvex, avlång tablett med en brytskåra på båda sidorna av tablett.

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 hud- och slemhinneinfektioner orsakade av herpes simplexvirus (HSV), även initial och recidiverande genital herpes (exklusive neonatala herpes simplexinfektioner och svåra herpes simplex-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Profylaktisk behandling: Profylaktisk behandling av ofta återkommande herpes simplexinfektioner hos patienter med ett normalt immunsvär. Profylaktisk behandling av herpes simplexinfektioner hos immunsupprimerade patienter.

Behandling av bältros (herpes zoster).

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

Profylaktisk behandling av herpes simplex-, herpes zoster- och cytomegalovirusinfektioner hos patienter som genomgått benmärgstransplantation.

Kombinationsbehandling med zidovudin för patienter som är kraftigt immunsupprimerade på grund av en långt framskriden hivinfektion (antalet CD4+-celler < 200 x 10⁶/l, AIDS eller ARC i sent stadium).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna:

Indikation och dosering:

Behandling av HSV-infektion: En 200 mg Aciclovir Sandoz-tablett fem gånger per dygn i fem dygn (se nedan).

Profylaktisk behandling av HSV-infektion: En 400 mg Aciclovir Sandoz-tablett två gånger per dygn (se nedan).

Behandling av VZV-infektion: En 800 mg Aciclovir Sandoz-tablett fem gånger per dygn i sju dygn (se nedan).

Barn över 2 år:

Behandling av HSV-infektion: En 200 mg Aciclovir Sandoz-tablett fem gånger per dygn i fem dygn.

Behandling av herpes simplexinfektioner

Vuxna:

En 200 mg Aciclovir Sandoz-tablett 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 behandlingstid vara nödvändig. Den första dosen ska tas så tidligt 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 simplexinfektioner 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 simplexinfektioner 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 simplexinfektioner hos patienter med normalt immunsvar

Förebyggande behandling ska påbörjas hos patienter med flera gånger om året återkommande herpes simplexinfektion som har bekräftats med laborietester.

Vuxna:

En 200 mg Aciclovir Sandoz-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) utan att behandlingsresultatet påverkas. Med en dos på 800 mg/dygn kan reinfektion förekomma hos vissa patienter.

Nedsatt njurfunktion:

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

Vid behandling av herpes simplexinfektioner 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 simplexinfektioner hos patienter med nedsatt immunsvar

Vuxna:

En 200 mg Aciclovir Sandoz-tablett fyra gånger dagligen med ca 6 timmars mellanrum. Hos patienter med svårt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter en bencmrgstransplantation) 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 intravenös administrering. Längden av profylaktisk användning av Aciclovir Sandoz 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 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 läkemedelsbehandling i ca en månad. 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.

Pediatrisk 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 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 intravenös administrering övervägas. Behandlingen ska påbörjas så snabbt som möjligt efter infektionen början. Behandlingen ska pågå i sju dygn. Behandlingen leder till bättre resultat om den inleds så snabbt som möjligt efter framträdandet av hudsymtom.

Nedsatt njurfunktion:

Försiktighet ska iaktas när aciklovir ges 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 fyra gånger om dagen

Barn 2–6 år: en 400 mg tablett fyra gånger om dagen.

Barn under 2 år: en 200 mg tablett fyra gånger om dagen.

Dosen kan också sänkas till 20 mg/kg (dosen får dock inte överskrida 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. Aciclovir Sandoz 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

Adekvat hydrering av patienter som får höga doser oralt aciklovir ska upprätthållas.

Risken för nedsatt njurfunktion ökar vid samtidig användning av andra nefrotoxiska läkemedel.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion samt hos äldre patienter

Aciklovir elimineras genom njurclearance, och därför måste dosen av Aciclovir Sandoz minskas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Njurfunktionen försämras vanligen hos äldre patienter, och därför ska behovet av dosjusteringar övervägas för dessa patienter. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för att utveckla neurologiska biverkningar, och därför ska dessa patientgrupper monitoreras noga med avseende på dessa biverkningar. I de fall som rapporterats var de neurologiska biverkningarna i allmänhet reversibla när behandlingen avslutades (se avsnitt 4.8).

Immunkomprometterade patienter

Långvarig eller upprepad behandling med aciklovir hos svårt immunkomprometterade) kan resultera i ett urval av resistenta virusstammar, som därmed inte längre nödvändigtvis reagerar på behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Detta läkemedel innehåller laktos och natrium

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 tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras i huvudsak oförändrat via urinen genom aktiv tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt och som konkurrerar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism och fördröjer renalt clearance av aciklovir.

Likaså har en ökning av AUC för aciklovir och för den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil (ett immunsuppressivt läkemedel som används av patienter som genomgått organtransplantation) observerats när läkemedlen använts samtidigt. Dosjustering är dock inte nödvändigt för patienter med normal njurfunktion, då aciklovir har ett brett terapeutiskt index (se avsnitten 4.2 och 4.4).

En experimentell studie på fem manliga personer visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin med cirka 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 ska övervägas endast om de potentiella fördelarna med behandling för modern överstiger potentiella okända risker för fostret.

Resultaten graviditeter hos kvinnor som exponerats för olika formuleringar av aciklovir under graviditeten har sammanställts till ett register efter marknadsföring. Registret påvisar inte på 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 ett icke-standardiserad studie upptäcktes avvikelser hos råttans 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 per dygn har aciklovirkoncentrationer som varit 0,6–4,1 gånger högre än plasmakoncentrationerna uppmätts i bröstmjölk. Dessa koncentrationer innebär att det ammande barnet kan komma att exponeras för aciklovidoser på högst 0,3 mg/kg/dygn. Aciklovir ska därför ges med försiktighet till ammande kvinnor.

Fertilitet

Kliniska studier, se avsnitt 5.2.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska status samt biverkningsprofilen för aciklovir ska tas i beaktande när patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner bedöms.

Inga studier har utförts avseende läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Risken för negativa effekter kan inte bedömas utgående från läkemedlets farmakologiska egenskaper.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som anges för biverkningarna nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningarna kan frekvensen inte beräknas från tillgängliga data. Dessutom kan biverkningsfrekvensen variera beroende på indikation.

Biverkningarna grupperas efter frekvens enligt följande konvention:

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 samt centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, svindel

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärter

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 aciklovir är osäkert.

Sällsynta: Angioödem

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökning av urea- och kreatininhaltarna i blodet

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

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och fynd relaterade till överdosering

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter som har fått i sig engångsdoser på upp till 20 g har vanligen inte fått någon toxisk effekt. Patienter som upprepade gånger och under flera dagar oavsiktligt har tagit orala överdoser av aciklovir har uppvisat symtom från magtarmkanalen (t.ex. illamående och kräkningar) och neurologiska symtom (huvudvärk och konfusion).

Intravenösa överdoser av aciklovir har resulterat i förhöjt serumkreatinin och förhöjda halter av ureakväve i blodet med njursvikt som följd. Intravenösa överdoser har förknippats med neurologiska biverkningar som innefattar konfusion, hallucinationer, rastlöshet, konvulsioner och koma.

Behandling vid överdosering

Patienter som fått en överdos ska observeras noggrant med avseende på tecken på toxicitet. Hemodialys ökar signifikant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett alternativ vid symtomatisk överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Aciklovir är en acyklisk nukleosid. Substansen har en specifik antiviral effekt på herpes simplexvirus typ I och II samt på varicella zostervirus. Toxiciteten gentemot däggdjursceller som inte är herpes-infekterade är låg. Aciklovir fosforyleras till sin aktiva form aciklovirtrifosfat när det nått en cell som infekterats av herpesvirus. Denna process kräver närvaro av herpesspecifikt tymidinkinas. Aciklovirtrifosfat fungerar som hämmare av och substrat till DNA-polymeras i herpesviruset och hämmar därmed virusets DNA-syntes, dock utan att påverka funktionen hos normala celler.

Behandlingsstudier med inriktning på bältros har visat att aciklovirbehandling minskar utslag och smärta i det akuta skedet av bältros. Aciklovirbehandling minskar även prevalensen av postherpetisk neuralgi samt smärtdurationen. Behandling med aciklovir har inte visats minska svåra komplikationer av vattkoppor, men behandlingen förkortar sjukdomsdurationen och minskar symtomen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas ofullständigt från magtarmkanalen. Cirka 20 % absorberas strax efter intaget av en dos. När dosen ökas till 600 mg eller mer absorberas relativt sett en mindre mängd aciklovir.

Doser på 200 mg givna var 4:e timme har resulterat i en genomsnittlig maximal plasmakoncentration vid steady state ($C_{S_{max}}$) på 3 $\mu\text{mol/l}$ respektive ett dalvärde ($C_{S_{min}}$) på 1,6 $\mu\text{mol/l}$. Motsvarande koncentrationer efter en dos om 800 mg har varit 6,9 respektive 3,5 $\mu\text{mol/l}$. Största delen utsöndras renalt i oförändrad form.

När en separat grupp nyfödda gavs behandling med aciklovir i doser om 15 mg/kg var åttonde timme observerades en ungefärlig dosproportionell ökning av C_{max} (83,5 μmol , 18,8 $\mu\text{g/ml}$) och C_{min} (14,1 μmol , 3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Renalt clearance för aciklovir är klart större än kreatininclearance, vilket tyder på att eliminationen sker både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Halveringstiden för aciklovir i plasma är cirka tre timmar vid normal njurfunktion. Den enda signifikanta metaboliten av aciklovir är 9-karboxi-metoximetylguanin, som utgör 10–15 % av den mängd läkemedel som utsöndras i urinen. Vid kronisk njursvikt är läkemedlets genomsnittliga terminala halveringstid 19,5 timmar. Den genomsnittliga koncentrationen av aciklovir sjunker cirka 60 % under dialys.

Hos äldre minskar totalclearance med ökande ålder, associerat med minskning av kreatininclearance. Dock ändrar den terminala halveringstiden nästan inte alls. Samtidig administrering av aciklovir och zidovudin hos patienter med hiv har inte resulterat i några mätbara förändringar i farmakokinetiken för någotdera läkemedlet. Ingen mutagenicitet observerades i nio av elva tester på mikrob- eller däggdjursceller. Effekt sågs i två tester på däggdjursceller, men då var koncentrationerna åtminstone x gånger högre än läkemedelskoncentrationerna i plasma hos människa (x är beroende av administreringssättet: 25-faldig efter intravenös och 150-faldig efter oral administrering).

Kliniska studier

Data om effekten av oralt eller intravenöst administrerat aciklovir på fertiliteten hos kvinnor saknas. I en studie gavs aciklovir peroralt i en dos om 1 gram per dygn i sex månader till 20 manliga patienter med normalt antal spermier i sädesvätskan.

Aciklovir verkade inte ha någon kliniskt relevant inverkan på spermiernas antal, rörlighet eller morfologi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Studier av cellförändringar gav mångtydiga resultat. De tyder dock inte på att klinisk användning av aciklovir skulle medföra någon genetisk risk för människa.

Karcinogenicitet

Aciklovir har inte konstaterats orsaka karcinogenicitet i långtidsstudier på råttor och mus.

Fertilitet

I studier på råttor och hund har aciklovir konstaterats ha i stor utsträckning reversibla biverkningar på spermatogenesisen i de fall då läkemedlet också har toxiska effekter. I dessa fall har dosen dock varit avsevärt högre än den terapeutiska dosen. I en tvågenerationsstudie på mus observerades ingen inverkan av oralt administrerat aciklovir på fertiliteten.

Teratogenicitet

I internationellt godkända standardtester hade systemiskt administrerat aciklovir inga fetotoxiska eller teratogena effekter hos kaniner, råttor eller möss. I ett icke-standardiserat test på råttor observerades fostermissbildningar, men endast vid subkutana doser som var så höga att de var toxiska för moderdjuret. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kopovidon
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

200 mg och 800 mg: 3 år
400 mg: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

200 mg och 800 mg: Förvaras vid högst 25 °C.
400 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PP/aluminium- eller PVC/aluminium-blister eller HDPE-tablettburk med HDPE-lock.

Aciclovir Sandoz 200 mg: Receptbelagt läkemedel: 25 och 100 tabletter. Receptfritt läkemedel: 25 tabletter.

Aciclovir Sandoz 400 mg: 70 tabletter.

Aciclovir Sandoz 800 mg: 35 tabletter.

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 18419

400 mg: 18420

800 mg: 18421

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.05.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 02.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.06.2023