

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acyclostad 200 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg asikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen aiheuttamien iho- ja limakalvotulehdusten hoito immuunikompetenteilla potilailla, erityisesti kun on odotettavissa vakava taudinkulku, kuten primaarissa genitaalierpeksessä (lukuun ottamatta neonataalisia Herpes simplex -infektioita ja vaikeita Herpes simplex -infektioita lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste).

Usein toistuvien vakavien genitaalierpes-infektioiden ehkäisy immuunikompetenteilla potilailla.

Luuydin- tai elinsiirtoa seuraavien tai remission induktion aikana akuutissa leukemiassa puhkeavien Herpes simplex -infektioiden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Herpes simplex -infektion hoito

200 mg asikloviiria viisi kertaa päivässä, eli neljän tunnin välein, kun yöannos jätetään ottamatta, viiden päivän ajan. Jos kyseessä on vakava primaari-infektio, hoitoaika voidaan joutua pidentämään. Ensimmäinen annos on otettava heti oireiden ilmaannuttua.

Säännöllisesti toistuvien genitaalierpes-infektioiden ehkäisy: Suositeltava annos immuunikompetenteilla potilailla on 400 mg asikloviiria kahdesti päivässä eli 12 tunnin välein.

Herpes simplex -infektioiden ehkäisy luuydin- tai elinsiirron jälkeen tai remission induktion aikana akuutissa leukemiassa:

200 mg asikloviiria 4 kertaa päivässä noin kuuden tunnin välein. Annosta voidaan lisätä 400 milligrammaan 4 kertaa päivässä heikon immuunivasteen omaavilla potilailla.

Ehkäisyhoito Acyclostad 200 mg -tableteilla on aloitettava heti altistumisajankohdan alussa eli immunosuppressiota aloitettaessa.

Luuydinsiirtopotilailla tai potilailla, joilla lääkeaine imeytyy tavallista heikommin maha-suolikanavasta, on suositeltavaa antaa asikloviiri laskimoon. Vaihtoehtoisena hoitomuotona voidaan käyttää 2 tablettia 4 kertaa päivässä eli joka kuudes tunti. Hoidon kesto riippuu immunosuppression kestosta.

Iäkkäät potilaat

Mahdollinen munuaisten vajaatoiminta täytyy ottaa huomioon iäkkäillä potilailla ja annostus on säädettävä sen mukaisesti (katso kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria suun kautta otettavia annoksia asikloviiria, on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Hoidettaessa Herpes simplex -infektioita potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), annostus suositellaan säädettäväksi 200 mg:aan asikloviiria kahdesti päivässä noin 12 tunnin välein.

Pediatriset potilaat

Yli 2-vuotiaille lapsille käytetään aikuisten annosta.

Antotapa

Acyclostad 200 mg -tabletit otetaan veden (1/2 lasillista) tai muun nesteen kanssa.

Hoidon kesto

Mahdollisimman varhainen ihoreaktioiden hoidon aloittaminen parantaa hoidon tehoa.

Herpes simplex -infektioiden hoito kestää viisi päivää. Hoidettavan potilaan kliinisestä tilasta riippuen hoitoa voidaan tarvittaessa pidentää.

Säännöllisesti toistuvien genitaalierpes-infektioiden ehkäisyssä immuunikompetenteilla potilailla tai Herpes simplex -infektioiden ehkäisyssä luuydin- tai elinsiirron aikana, tai remission induktion aikana akuuttia leukemiaa sairastavilla hoidon pituus riippuu infektion vakavuudesta sekä uusiutumistiheydestä. Pitkäaikaisessa (6-12 kuukautta) säännöllisesti toistuvan genitaalierpeksen ehkäisyhoidossa hoito on välillä keskeytettävä, jos mahdollista, luonnollisessa taudinkulussa tapahtuvien muutosten huomioimiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asikloviirille, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava potilailla, joille annetaan asikloviiria laskimoon tai suuria annoksia suun kautta.

Munuaisten vajaatoiminnan riski kasvaa käytettäessä muita nefrotoksisia lääkkeitä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja iäkkäät potilaat:

Asikloviiri eliminoituu munuaisten kautta ja sen vuoksi annosta on pienennettävä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt ja sen vuoksi myös näiden potilaiden annosten pienentämistä on harkittava. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ovat suuremmassa vaarassa saada neurologisia häirtävaikutuksia, ja heitä on seurattava tarkoin näiden vaikutusten varalta. Raportoiduissa tapauksissa reaktiot menivät yleensä ohi, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8). Pitkittyneet

tai toistuvat hoidot asikloviirilla vaikeasta immuunipuutoksesta kärsivillä potilailla voi johtaa viruskannan herkkyyden vähenemiseen ja asikloviirihoidon tehon heikkenemiseen (ks. kohta 5.1).

Tartuntavaaran takia genitaalierpes-potilaiden on syytä pidättäytyä sukupuoliyhdyntästä, kunnes leesiot ovat hävinneet.

Uusiutuvien infektioiden vakavuus riippuu potilaan immunokompetenssista, infektioiden esiintymistiheydestä ja kestoajasta, iholeesioiden laajuudesta sekä systeemisten reaktioiden esiintymisestä. Nämä tekijät on otettava huomioon hoidon aikana. Hoito voi koostua suosituksista ja oireiden lievityksestä tai kausaaliseen hoidosta. Herpes simplex -infektioiden aiheuttamat fyysiset, emotionaaliset sekä psykososiaaliset ongelmat vaihtelevat eri potilaiden välillä. Hoitomuodon valinta riippuu myös kunkin potilaan vallitsevasta tilanteesta.

Apuaineet

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 eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet, jotka kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erittymisestä, voivat suurentaa plasman asikloviiripitoisuuksia tällä mekanismilla. **Probe nesidi** ja **simetidiini** lisäävät asikloviirin AUC:tä tällä mekanismilla ja vähentävät asikloviirin puhdistumaa. Asikloviirin ja **mykofenolaattimofetiilin** (elinsiirtopotilailla käytettävä immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen on osoitettu kasvavan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Kuitenkaan annoksen säätö ei ole välttämätöntä johtuen asikloviirin laajasta terapeuttisesta indeksistä.

Samanaikainen **interferonihoito** voi voimistaa yhteistä tehovaikutusta. Samanaikaisesta **tsidovudiinihoidosta** johtuvat neuropatia, kouristukset sekä uneliaisuus ovat mahdollisia.

Kokeellinen tutkimus viidellä miespuolisella potilaalla osoittaa, että samanaikainen hoito asikloviirilla ja **teofylliinillä** suurentaa teofylliinin kokonaisannoksen AUC-arvoa noin 50 %. On suositeltavaa mitata teofylliinin pitoisuuksia plasmassa, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti asikloviirilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asikloviiria tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset vaarat. Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu 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.

Asikloviirin systeeminen anto kansainvälisesti hyväksytyissä tavanomaisissa eläinkokeissa ei aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä muutoksia kaneilla, rotilla tai hiirillä. Epätavanomaisiin menetelmiin perustuvissa kokeissa rotilla havaittiin sikiön kehityshäiriöitä, mutta vain suurten ihon alle annettujen annosten jälkeen, jotka olivat toksisia emoille. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Imetys

Asikloviirin on todettu erittyvän ihmisen rintamaitoon, mikä täytyy ottaa huomioon imetyksen aikana.

Kun 200 mg asikloviiria on annettu viidesti päivässä suun kautta, rintamaidosta on mitattu asikloviiripitoisuuksia, jotka ovat olleet 0,6-4,1-kertaisia vastaaviin plasmapitoisuuksiin verrattuna. Nämä pitoisuudet altistaisivat lapsen korkeimmillaan 0,3 mg/kg/vrk asikloviiriannoksille. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos imettäviä äitejä hoidetaan Acyclostad 200 mg -valmisteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan kliininen tila ja asikloviirin haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon harkitessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

Asikloviirin vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Lisäksi asikloviirin farmakologisten ominaisuuksien perusteella haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei voida ennustaa. Kuitenkin joissakin harvoissa tapauksissa on todettu väsymystä, päänsärkyä sekä lieviä neurologisia oireita. Nämä mahdolliset oireet tulee ottaa huomioon esim. ryhdyttäessä ajamaan autoa.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat arvioita. Suurimmalle osalle haittavaikutuksista ei ole saatavilla sopivia tietoja niiden esiintymistiheyden arvioimiseksi. Lisäksi haittavaikutusten ilmaantuvuus voi vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutukset on jaettu yleisyytensä mukaan seuraaviin luokkiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Anemia, leukopenia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: Anafylaksia.

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Sekavuus, aistiharhat

Melko harvinaiset: Unettomuus.

Hyvin harvinaiset: Vierauden tunne (korjaantuu hoidon loputtua), agitaatio, psykoottiset oireet.

Hermosto

Yleiset: Päänsärky, huimaus, uneliaisuus.

Hyvin harvinaiset: Vapina, ataksia, dysartria, kouristukset, enkefalopatia, tajunnan häiriöt jopa kooma.

Yllä mainittuja, yleensä korjaantuvia haittavaikutuksia esiintyi tavallisesti potilailla, joilla oli 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: korjaantuva bilirubiini- ja maksaentsyymitason nousu

Hyvin harvinaiset: Maksatulehdus, keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: Kutina, ihottuma (mukaan lukien valoherkkyys).

Melko harvinaiset: Nokkosihottuma, lisääntynyt hajanainen hiustenlähtö.

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

Harvinaiset: Angioedeema.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: Veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden nousu
Hyvin harvinaiset: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, kipu munuaisissa.
Kipu munuaisissa voi liittyä niiden vajaatoimintaan.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Väsymys, kuume, uupumus.

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

Oireet

Asikloviiri imeytyy ruoansulatuskanavasta vain osittain. Yksittäistapauksena potilas on niellyt jopa 20 g asikloviiria yleensä ilman toksisia oireita. Potilailla, jotka ovat toistuvasti usean päivän ajan ottaneet vahingossa yliannoksia asikloviiria suun kautta, on ollut mahasuolikanavan oireita (pahoinvointia ja oksentelua) ja neurologisia oireita (päänsärkyä ja sekaannusta).

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

Hoito

Potilaita on seurattava tarkoin myrkytysoireiden havaitsemiseksi. Hemodialyysi nopeuttaa asikloviirin poistumista verestä huomattavasti, joten sen käyttöä voidaan harkita, jos yliannos aiheuttaa oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, ATC-koodi J05AB01

Asikloviiri itse on farmakodynaamisesti inaktiivinen aine. Kuljettuaan Herpes simplex- (HSV) tai Varicella zoster -viruksen (VZV) infektoimaan soluun asikloviiri muuttuu asikloviiritrifosfaatiksi, virostaattiseksi aineeksi. Tätä asikloviirin muutosta katalysoi viruksen HSV- tai VZV-tymidiinikinaasi, entsyymi, joka on välttämätön viruksen replikaatiolle. Näin virus valmistaa oman virostaattisen aineensa.

Asikloviirilla on 10–20-kertaa suurempi sitoutumiskyky viruksen DNA-polymeraasiin kuin solun DNA-polymeraasiin. Siksi virusentsyymin aktiivisuus inhiboituu valikoidusti.

Viruksen DNA-polymeraasi yhdistää asikloviirin viruksen DNA:han.

Koska asikloviirilta puuttuu 3'-hydroksyyli-ryhmä, nukleotidejä ei voida enää yhdistää 3'-5' -sidoksella, mistä aiheutuu ketjun päättymisen. Tämä estää tehokkaasti virusten lisääntymistä.

Tyyppin I ja II Herpes simplex -virukset sekä Varicella zoster -virus ovat erittäin herkkiä asikloviirille.

Pitkäaikaiset tai toistuvat asikloviirihoidot heikon immuunivasteen omaavilla potilailla voivat aiheuttaa asikloviiria sietävien kantojen muodostumisen. Tämän seurauksena kyseiset potilaat eivät enää reagoi asikloviirihoidolle.

5.2 Farmakokineetiikka

Asikloviiri imeytyy osittain maha-suolikanavasta. Biologinen hyötyosuus 200 mg:n asikloviiriannoksesta on noin 20 %. Biologinen hyötyosuus on annoksesta riippuvainen ja pienenee annosta lisättäessä. Päämetaboliitti 9-karboksimetyyliguanini on inaktiivinen; noin 10–15 % virtsan mukana erittyvästä määrästä on tätä metaboliittia. Plasmaan imeytyvä asikloviiri erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta (sekä glomerulussuodatuksessa että tubuluserityksessä).

Normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla asikloviirin puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, plasman puoliintumisaika pitenee ja on jopa noin 20 tuntia potilailla, joilla on palautumaton vakava munuaisinsuffiensi. Suositellut hoitoannokset munuaisten vajaatoimintapotilaille on esitetty kohdassa 4.2. Annostus ja antotapa. Aivoselektävyyden lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % plasmapitoisuuksista. Plasmaproteiineihin sitoutuminen on suhteellisen vähäistä (9-33 %). Sen takia interaktiot, jotka voisivat aiheutua asikloviirin korvautumisesta muiden lääkeaineiden kanssa, eivät ole todennäköisiä.

Vastasyntyneillä (0–3 kuukauden ikäisillä), joita hoidettiin kahdeksan tunnin välein annetuilla tunnin kestäville 10 mg/kg infuusioannoksilla, vakaan tilan huippupitoisuus ($C_{ss\ max}$) oli 61,2 mikromol (13,8 mikrog/ml) ja vakaan tilan minimipitoisuus ($C_{ss\ min}$) oli 10,1 mikromol (2,3 mikrog/ml). 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useat *in vitro* -kokeet osoittavat, että hyvin suurilla pitoisuuksilla voi esiintyä kromosomivaurioita. *In vivo* -tutkimuksissa kromosomivaurioita ei ole havaittu. Pitkäaikaisissa rotta- ja hiirikokeissa asikloviirin ei ole todettu olevan karsinogeeninen. Useilla eläinlajeilla tehdyissä kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä asikloviirillä ei ole ollut embryotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla tehdyssä erityiseen metodiikkaan perustuvassa testissä ei havaittu sikiövaikutuksia, paitsi suurilla annoksilla, joissa myös emoilla ilmeni toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, kopolyvidoni, magnesiumstearaatti, piidioksidi, kolloidinen vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle + 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu PVC/Al-läpipainopakkaukseen, PVDC-kalvo.
Tabletit on pakattu 25, 50, 100 tai 500 tabletin läpipainopakkaukseen tai 25x1 tabletin yksittäispakattuun läpipainopakkaukseen, jotka on pakattu pahviseen ulkopakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG,
Stadastr. 2-18
61118 BAD VILBEL
SAKSA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12615

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.10.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acyclostad 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 200 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit, rund, bikonvex tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av immunkompetenta patienter med infektioner i hud och slemhinnor, orsakade av *herpes simplex* virus, särskilt när ett allvarligt förlopp kan väntas som t.ex. initial genital herpes (exklusive neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Profylax mot svåra former av ofta återkommande genitala herpesinfektioner hos immunkompetenta patienter.

Profylax mot *herpes simplex*-infektioner efter benmärgs- eller organtransplantationer och under remissionsinduktionskuror vid akut leukemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av herpes simplex-infektioner

200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, alltså var 4:e timme i 5 dagar, under den vakna delen av dygnet. Vid svår initialinfektion kan en längre tids behandling vara nödvändig. Den första dosen bör tillföras så snart symtomen uppträder.

Profylax mot regelbundet återkommande genitala herpesinfektioner: Rekommenderad dos för immunkompetenta patienter 400 mg aciklovir 2 gånger dagligen, alltså var 12:e timme.

Profylax mot herpes simplex-infektioner efter benmärgs- och organtransplantationer och under remissionsinduktionskuror av akut leukemi:

200 mg aciklovir 4 gånger dagligen ca var 6:e timme. Dosen kan ökas till 400 mg 4 gånger dagligen till patienter med allvarlig immunbrist.

Profylaktisk behandling med Acyclostad 200 mg tabletter bör påbörjas samtidigt som riskperioden börjar, dvs i samband med påbörjad immunsuppression.

Hos benmärgrstransplanterade patienter eller patienter med nedsatt absorption från mag-tarmkanalen rekommenderas i första hand intravenös behandling. Alternativt kan en behandling med 2 tabletter 4 gånger dagligen, dvs var 6:e timme övervägas. Behandlingens längd är avhängig tiden för immunsuppression.

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos äldre patienter som tar aciklovir peroralt i höga doser.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av aciklovir till patienter med nedsatt njurfunktion.

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Behandling av *herpes simplex* infektioner hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 200 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme.

Pediatrik population

Barn över 2 år bör ordinerats samma dos som vuxna.

Administreringsätt

Acyclostad 200 mg tabletter, bör sväljas med 1/2 glas vatten eller någon annan vätska.

Behandlingens varaktighet

Behandling av initiala hudreaktioner bör inledas tidigt för att uppnå ett gott behandlingsresultat.

Behandlingstiden vid *herpes simplex*-infektioner är 5 dagar. Behandlingen kan förlängas, beroende på patientens kliniska tillstånd.

Vid profylaktisk behandling av regelbundet återkommande genital *herpes simplex*-infektioner hos immunkompetenta patienter eller vid profylaktisk behandling av *herpes simplex*-infektioner, under benmärgs- eller organtransplantationer eller under remissionsinduktionskuror vid akut leukemi, är behandlingstidens längd beroende av hur allvarlig infektionen är och hur ofta återfall inträffar. Vid långvarig (t.ex. 6-12 månader) profylaktisk behandling av regelbundet återkommande genital herpesinfektion rekommenderas, om möjligt, uppehåll i behandlingen för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos patienter som får aciklovir intravenöst eller i höga doser peroralt.

Användning tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter:

Aciklovir elimineras genom njurclearance, därför måste dosen reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion och därför är det nödvändigt att

beakta dosjusteringar för denna grupp av patienter. Både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad risk att utveckla neurologiska biverkningar och bör övervakas noggrant för tecken på dessa biverkningar. I de rapporterade fallen var dessa reaktioner vanligtvis reversibla vid utsättande av aciklovir (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepade kurer av aciklovir hos patienter med gravt nedsatt immunförsvar kan leda till selektion av virusstammar med minskad känslighet, vilka eventuellt inte svarar på fortsatt aciklovirbehandling (se avsnitt 5.1).

På grund av smittorisken bör patienter med genital herpesinfektion avstå från sexuella kontakter så länge lesionerna är synliga.

Hur allvarliga de återkommande infektionerna är varierar beroende på patientens immunförsvar, infektionsperiodernas frekvens och varaktighet, i vilken omfattning huden är påverkad och systemiska reaktioner. Dessa faktorer bör beaktas under behandlingen. Behandlingen kan bestå av rekommendationer och symptomatisk lindring eller kausal terapi. De fysiska, emotionella och psykosociala problemen orsakade av herpesinfektioner kan variera från patient till patient. Valet av behandling beror också på den individuella patientens situation.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen via aktiv tubulär sekretion. Alla läkemedel som ges samtidigt som konkurrerar med denna mekanism kan öka plasmakoncentrationen av aciklovir. **Probenecid** och **cimetidin** ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism, och minskar aciklovirs njurclearance. Med samma mekanism ökar AUC i plasma för aciklovir och den inaktiva metaboliten av **mykofenolatmofetil** (ett immunsuppressivt läkemedel som används hos transplanterade patienter) visats när läkemedlen ges samtidigt. Emellertid behövs ingen dosjustering på grund av aciklovirs breda terapeutiska intervall.

Samtidig administrering av **interferon** och aciklovir kan förstärka effekten av båda substanserna.

Efter kombination med **zidovudin** kan neuropati, konvulsioner och letargi uppträda.

Experimentella studier på fem manliga försökspersoner visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av **teofyllin** med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av aciklovir bör ske endast då de potentiella fördelarna uppväger eventuella risker. I ett register över graviditeter efter att aciklovir har kommit ut på marknaden ingår dokumentation av graviditeter hos kvinnor som exponerats för någon aciklovirberedning. Registret visar ingen ökning av förekomsten av medfödda missbildningar hos personer som exponerats för aciklovir i jämförelse med befolkningen i allmänhet och eventuella missbildningar var inte unika och visade inget mönster som skulle ha antytt en gemensam orsak. Systemisk administrering av aciklovir i internationellt erkända standardtester framkallade inte några embryotoxiska eller teratogena effekter hos kanin, råtta eller mus. I ett icke-standardtest på råtta sågs fostermissbildningar, dock först efter så höga subkutana doser att toxiska reaktioner framkallades hos moderdjuret. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Amning

Aciklovir har påvisats i bröstmjolk. Detta måste beaktas under amningsperioden.

Efter oral tillförsel av 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen, har aciklovir påvisats i bröstmjolk i koncentrationer från 0,6 till 4,1 gånger plasmanivåerna. Dessa nivåer kan ge en potentiell exponering av aciklovir doser upp till 0,3 mg/kg kroppsvikt/dag till det ammande barnet. Försiktighet rekommenderas därför när Acyclostad 200 mg används till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för aciklovir bör tas i beaktande vid bedömning av patientens förmåga att köra bil och hantera maskiner.

Inga studier har utförts för att undersöka effekten av aciklovir på körförmågan eller förmågan att hantera maskiner. Några menliga effekter på sådana aktiviteter kan inte förväntas grundat på den aktiva substansens farmakologi. Dock har, i enstaka fall, trötthet, huvudvärk och lindriga neurologiska reaktioner rapporterats, vilket bör beaktas vid t.ex. bilkörning.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna för biverkningar nedan är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns lämpliga data för att uppskatta frekvensen inte tillgängliga. Dessutom kan biverkningar variera i frekvensen beroende på indikation.

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning:

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: Konfusion, hallucinationer.

Mindre vanliga: Sömnsvårigheter.

Mycket sällsynta: Känsla av främlingskap (reversibelt efter avbrytande av behandlingen), agitation, psykotiska symptom.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel, sömnighet.

Mycket sällsynta: Tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, encefalopati, sänkt medvetandegrad ned till koma. Ovan nämnda biverkningar är i allmänhet reversibla och förekommer oftast hos patienter med njursvikt eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Reversibla ökningar av bilirubin och leverenzymmer

Mycket sällsynta: Hepatit, gulsot.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Klåda, hudutslag (inkl ljuskänslighet).

Mindre vanliga: Nässelutslag, ökat diffust håravfall.

Ökat diffust håravfall har satts i samband med en bred variation av sjukdomsprocesser och läkemedel.

Sambandet med aciklovirbehandlingen är osäker.

Sällsynta: Angioödem.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökningar av urea och kreatinin i blod.

Mycket sällsynta: Akut njursvikt, njursmärta

Njursmärta kan vara associerat med njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället

Vanliga: Trötthet, feber, utmattning.

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 tecken

Aciklovir absorberas endast delvis i mag-tarmkanalen.

Patienter har tagit doser på upp till 20 g aciklovir som engångsdos, oftast utan toxiska effekter. Oavsiktliga upprepade överdoseringar av oralt doserad aciklovir under flera dagar har förknippats med gastrointestinal påverkan (såsom illamående och kräkningar) och neurologisk påverkan (huvudvärk och förvirring).

Överdoser av intravenös aciklovir har resulterat i ökning av serumkreatinin, uremi och påföljande njursvikt. Neurologiska biverkningar som innefattar förvirring, hallucinationer, agitation, kramper och koma har observerats i samband med intravenös överdosering.

Behandling

Patienterna bör övervakas noga för tecken på toxicitet. Hemodialys ökar markant avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför betraktas som ett behandlingsalternativ i händelse av symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel, ATC-kod J05AB01

Aciklovir är i sig en farmakodynamiskt inaktiv substans. Efter att ha trängt in i celler som är infekterade av *herpes simplex* viruset (HSV) eller Varicella zosterviruset (VZV), omvandlas den till den aktiva substansen

aciklovir-trifosfat, en virostatisk substans. Denna omvandling av aciklovir katalyseras av viralt HSV- eller VZV-tymidinkinas, ett enzym som är nödvändigt för virusreplikation. På detta sätt syntetiserar viruset sin egen virostatiska substans.

Aciklovir har en 10-20 gånger högre affinitet till viralt DNA polymeras än till cellulärt DNA polymeras och därför är det virala enzymets aktivitet selektivt hämmat.

Genom det virala DNA polymeraset förenas aciklovir med viralt DNA.

Eftersom aciklovir saknar en 3'-hydroxylgrupp kan nukleotider inte längre sammanfogas genom 3'-5'-koppling, sålunda orsakas ett kedjeavbrott. På detta sätt erhålls en effektiv reduktion av virusets reproduktion.

Herpes simplex virus typ I och II och *Varicella* zostervirus är mycket känsliga för aciklovir.

Hos allvarligt immunförsvagade patienter kan en långvarig eller upprepad behandling med aciklovir leda till en grupp av virusstammar med reducerad känslighet. Som en följd av detta svarar dessa patienter inte längre på aciklovirbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas delvis från mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av 200 mg aciklovir är cirka 20 %. Biotillgängligheten är dosberoende och minskar med ökad dos. Huvudmetaboliten, 9-karboximetylguanin, är inaktiv. Denna metabolit svarar för ca 10-15 % av den mängd som utsöndras i urinen. Mängden aciklovir som absorberas i plasma utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna (både genom glomerulär filtration och tubulärt sekretion).

Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden i plasma för aciklovir ca 3 timmar. Halveringstiden ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med terminal njursvikt är halveringstiden ca 20 timmar. Rekommenderade dosjusteringar för patienter med nedsatt njurfunktion anges i avsnittet om dosering (avsnitt 4.2. Dosering). Koncentrationerna i cerebrospinalvätska är ca 50 % av plasmakoncentrationen. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9-33 %). Interaktioner som en följd av bortträngning av aciklovir förorsakat av ett annat läkemedel är därmed inte att förvänta.

Hos nyfödda barn och spädbarn (0-3 månader) som fick 10 mg/kg under en timmes infusion var 8:e timme, uppgick $C_{SS, max}$ till 61,2 μ M (13,8 μ g/ml) och $C_{SS, min}$ till 10,1 μ M (2,3 μ g/ml). En separat grupp nyfödda som behandlades med 15 mg/kg var 8:e timme påvisades ungefärlig dosproportionell ökning, med ett C_{max} på 83,5 mikromol (18,8 mikrogram/ml) och C_{min} för 14,1 mikromol (3,2 mikrogram/ml).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett flertal tester *in vitro* visar att kromosomförändringar kan uppstå vid mycket höga koncentrationer. Inga kromosomskador har observerats *in vivo*.

Aciklovir befanns inte vara karcinogent i långtidsstudier på råttor och möss. Vid sedvanliga standardtester gav systemtillförsel av aciklovir ej upphov till embryotoxiska eller teratogena effekter i flertalet djurslag. Vid en okonventionell test på råttor observerades inga effekter på fostret, utom vid höga doser som också framkallade maternal toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kopolyvidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i en PVC/Al-blistersförpackning med PDVC-överdrag.
Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar med 25, 50, 100 eller 500 tabletter eller i endosblister med 25x1 tabletter; blisterförpackningen är förpackad i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12615

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.10.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 24.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.8.2023