

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acyrax 200 mg tabletit

Acyrax 400 mg tabletit

Acyrax 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200, 400 tai 800 mg asikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Acyrax 200 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 9 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”200”.

Acyrax 400 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 11 mm.

Acyrax 800 mg tabletti:

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin pituus on 19,3 mm ja leveys 10,5 mm.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Usein toistuvien *Herpes simplex* -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste.
Herpes simplex -infektioiden profylaksia 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.

Herpes simplex- ja *Herpes zoster*- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia luuytimensiirtopotilaille (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Herpes simplex -infektioiden hoito:

200 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoito kestää viisi vuorokautta, mutta vaikeissa primaari-infektioissa pitempi hoitoaika voi olla tarpeen.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa 400 mg:aan tai vaihtoehtoisesti voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Hoito on aloitettava mahdollisimman varhaisessa infektion vaiheessa; residiiiveissä ensimmäisten infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai heti leesioiden ilmaannuttua.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste:

Estohoito on aloitettava potilailla, joilla laboratoriotesteissä varmistettu *Herpes simplex* -infektio toistuu useita kertoja vuodessa.

200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein, siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana tai 400 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Annostusta voidaan mahdollisesti pienentää 200 mg:aan kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein tai jopa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein hoitotuloksen siitä kärsimättä. Annoksella 800 mg/vrk saattaa joillakin potilailla esiintyä uusintainfektioita. Hoidossa on pidettävä säännöllisiä taukoja 6–12 kuukauden välein, jotta mahdolliset muutokset taudin luonnollisessa kulussa voidaan havaita.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste:

200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esimerkiksi luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa (400 mg neljästi vuorokaudessa) tai vaihtoehtoisesti voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Vyöruusun (*Herpes zoster*) ja vesirokon (*Varicella zoster*) hoito:

800 mg viidesti vuorokaudessa (noin 4 tunnin välein) 7 päivän ajan.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla (esimerkiksi luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, voidaan harkita laskimoon annettavaa hoitoa.

Hoito on aloitettava mahdollisimman pian infektion puhkeamisen jälkeen: *Herpes zoster* -infektion hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen. Vesirokon hoito on aloitettava 24 tunnin kuluessa iho-oireiden ilmaantumisesta potilaille, joilla on normaali immuunivaste. Acyrax ei sovi vesirokon profylaksiaan terveille henkilöille.

Herpes simplex- ja Herpes zoster- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla ja luuytimensiirtopotilailla:

800 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista asikloviirilääkitystä edeltää yleensä noin kuukauden mittainen laskimoon annettu lääkitys. Luuytimensiirtopotilailla hoidon pitää jatkua noin 6 kuukauden ajan. Pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavia on hoidettu kliinisissä tutkimuksissa 12 vuorokautta, mutta potilaat saattavat hyötyä myös

tätä pitemmästä hoitoajasta.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoito lapsilla, joilla on normaali immuunivaste:

Lapset, joiden ikä on 3 kk– alle 2 vuotta: 100 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein annettuna siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoitoaika on 5 vuorokautta.

2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 200 mg viidesti vuorokaudessa noin 4 tunnin välein annettuna siten, että yöksi osuva annos otetaan valveilla olon aikana. Hoitoaika on 5 vuorokautta.

Herpes simplex -infektioiden estohoito lapsilla, joilla on heikentynyt immuunivaste:

Lapset, joiden ikä on 3 kk– alle 2 vuotta: 100 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein annettuna.

2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 200 mg neljästi vuorokaudessa noin 6 tunnin välein annettuna.

Vesirokon (*Varicella zoster*) hoito:

yli 6-vuotiaat	800 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa
2–6-vuotiaat	400 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa
alle 2-vuotiaat	200 mg asikloviiria neljästi vuorokaudessa

Hoitoaika on 5 vuorokautta.

Annos voidaan laskea tarkemmin painon perusteella antamalla asikloviiria 20 mg/kg (kerta-annos ei kuitenkaan saa olla yli 800 mg) neljästi vuorokaudessa. Nestemäinen lääkemuofo voi olla sopivampi pikkulapsille.

Varicella zoster -infektioiden hoidossa hoito kannattaa antaa laskimoon lapsille, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen on pidettävä mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. alla kohta Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Suuria asikloviiriannoksia suun kautta saavien iäkkäiden potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Herpes simplex -infektioiden hoidossa tai profylaksiassa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan annoksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Vesirokon ja vyöruusun hoidossa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), suositellaan annosta 800 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (kreatiniinipuhdistuma 10–25 ml/min), suositellaan annosta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein.

Antotapa

Suun kautta.

Acyrax-tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Suuria asikloviiriannoksia saavien potilaiden riittävästä nesteen saannista on huolehdittava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asikloviirille, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suuria asikloviiriannoksia saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Käyttö potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt sekä iäkkäillä potilailla:

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja sen vuoksi annosta on muutettava, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten tälle potilasryhmälle annettavan annoksen muuttamista on harkittava. Neurologisten haittavaikutusten riski on suurentunut sekä iäkkäillä että munuaisten vajaatoimintapotilailla. Heitä on tarkkailtava huolellisesti tällaisten vaikutusten havaitsemiseksi. Ilmoitetuissa tapauksissa nämä reaktiot korjaantuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviirihoitajaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Asikloviirihoiton jatkaminen ei ehkä tehoa näihin viruskantoihin (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät tällä hetkellä ole riittäviä, jotta voitaisiin todeta asikloviirihoiton vähentävän vesirokon komplikaatioiden ilmaantuvuutta potilailla, joilla on normaali immuunivaste.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomassa muodossa virtsaan aktiivisen munuaistiehyiden erityksen kautta. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tämän mekanismin kanssa, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC-arvoa tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta. Myös asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen suurenemista on havaittu, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Kokeellinen tutkimus viidellä miespuolisella tutkittavalla viittaa siihen, että samanaikainen asikloviirihoito suurentaa teofylliinin kokonaisannoksen AUC-arvoa noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuus on suositeltavaa mitata samanaikaisen asikloviirihoiton aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asikloviirin käyttöä voi harkita vain, kun mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin tuntemattomien riskien mahdollisuus.

Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Rekisteri ei osoita synnynnäisten

epämuodostumien määrän lisääntymistä asikloviirille altistuneilla verrattuna normaaliin väestöön eikä synnynnäisissä epämuodostumissa ollut mitään erityistä tai tyypillistä piirrettä, joka viittaisi yhteiseen aiheuttajaan. Prekliinisten löydösten kliininen merkitys on epäselvä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Kun asikloviiriä on annettu 200 mg viidesti päivässä suun kautta, rintamaidosta on mitattu lääkeainepitoisuuksia, jotka ovat olleet 0,6–4,1-kertaisia vastaaviin plasmapitoisuuksiin verrattuna. Näillä pitoisuuksilla imetettävän lapsen mahdollisesti saama asikloviiriannos voisi olla enintään 0,3 mg/kg/vrk. Varovaisuutta on tämän vuoksi noudatettava, jos asikloviiriä annetaan imettävälle äidille.

Hedelmällisyys

Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Tutkimuksessa asikloviiriä annettiin enintään 1 g vuorokaudessa suun kautta enimmillään kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaille, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei havaittu olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan. Ks. prekliiniset tutkimukset kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Asikloviirin vaikutuksia ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu. Lääkeaineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevat yleisyysluokitukset ovat arvioita. Suurimpaan osaan haittavaikutuksista ei ollut saatavilla riittävästi tietoa yleisyyden arviointiin. Haittavaikutusten ilmaantuminen voi myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos				Anemia, leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Psyykkiset häiriöt ^{*)}				Aistiharhat, psykoottiset oireet
Hermosto ^{*)}	Päänsärky, heitehuimaus			Agitaatio, sekavuus, vapina, haparointi, dysartria, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu			

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi			Ohimeneviä bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen nousua	Hepatiitti, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina, ihottuma (myös valoyliherkkyys)	Urtikaria, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö ^{**})	Angioedeema	
Munuaiset ja virtsatiet			Veren urea- ja kreatiniinitason nousu	Akuutti munuaisten toiminnanvajausta. munuaiskipu. Munuaiskipu voi liittyä munuaisten toiminnanvajakseen ja kristalluriaan.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, kuume			

^{*)} Nämä tapahtumat ovat yleensä korjaantuvia ja niitä on raportoitu pääasiassa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

^{**}) Moniin tautiprosesseihin ja lääkkeisiin liittyy kiihtynyttä laaja-alaista hiustenlähtöä. Ilmiön mahdollinen yhteys asikloviirihoitoon on epäselvä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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 ja merkit

Asikloviiri imeytyy ruuansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat ottaneet jopa 20 gramman yliannoksia kerta-annoksena, yleensä ilman toksisia vaikutuksia. Vahingossa, toistuvasti, usean päivän ajan suun kautta otettuihin yliannostuksiin on liittynyt ruuansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointia ja oksentelua) sekä neurologisia haittavaikutuksia (päänsärkyä ja sekavuutta).

Laskimonsisäinen asikloviirin yliannostus on johtanut seerumin kreatiniinipitoisuuden ja veren ureatypen nousuun ja edelleen munuaisten vajaatoimintaan. Neurologisia oireita, kuten sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa, on kuvattu laskimoon annetun yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Yliannoksen saaneita potilaita on seurattava tarkkaan myrkytysoireiden varalta. Hemodialyysi lisää huomattavasti asikloviirin poistumista verenkierrosta, ja sitä voidaan harkita oireita aiheuttavan yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01

Asikloviiri on synteettinen puriininukleosidianalogi, jolla on *in vitro* ja *in vivo* estävä vaikutus ihmisen herpesviruksia vastaan, mukaan lukien *Herpes simplex* -virustyyppit 1 ja 2 (HSV-1, HSV-2) ja *Varicella zoster* -virus (VZV). Asikloviirin estovaikutus HSV-1-, HSV-2- ja VZV-virushoidossa on erittäin selektiivinen. Normaaliin, infektoitumattomien solujen tymidiinikinaasientsyymi (TK) ei käytä asikloviiria tehokkaasti substraattina, minkä vuoksi aineen toksisuus nisäkkäiden isäntäsoluille on vähäistä. HS- ja VZ-virusten koodaama TK muuntaa asikloviirin kuitenkin nukleosidianalogi asikloviirimonofosfaatiksi, joka muuntuu edelleen difosfaatiksi ja lopuksi trifosfaatiksi soluentsyymien vaikutuksesta. Asikloviiritrifosfaatti estää viruksen DNA-polymeraasia ja viruksen DNA-replikaation, ja tämä inkorporoituminen DNA:han saa aikaan ketjun päättymisen.

Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviirihoitajaksot voivat saada aikaan sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Nämä kannat eivät välttämättä enää reagoi asikloviirihoitolle. Useimmat kliiniset isolaatit, joiden herkkyys on alentunut, ovat olleet tymidiinikinaasipuutteisia kantoja, mutta on myös raportoitu kantoja, joissa on viruksen tymidiinikinaasin tai DNA-polymeraasin muutoksia. HSV-isolaattien altistus asikloviirille *in vitro* voi myös johtaa vähemmän herkkien kantojen syntyyn. HSV-isolaattien *in vitro* -herkkyystason asikloviirille ja hoidolle saavutetun kliinisen vasteen välistä yhteyttä ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviiri imeytyy ruuansulatuskanavasta vain osittain. Asikloviirin farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Biologinen hyötyosuus laskee annosta suurennettaessa 200 mg:sta 800 mg:aan. Keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) neljän tunnin välein annettun 200 mg:n annoksen jälkeen oli 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja alin pitoisuus ($C_{ss \min}$) 1,8 mikromol (0,4 mikrog/ml). Vastaava $C_{ss \max}$ neljän tunnin välein annettun 400 mg:n annoksen jälkeen oli 5,3 mikromol (1,2 mikrog/ml) ja 800 mg:n annoksen jälkeen 8 mikromol (1,8 mikrog/ml) sekä vastaava $C_{ss \min}$ 2,7 mikromol (0,6 mikrog/ml) ja 4 mikromol (0,9 mikrog/ml).

Aikuisilla terminaalinen puoliintumisaika laskimoon annon jälkeen on noin 2,9 tuntia. Suurin osa lääkkeestä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaishäiriö on merkittävästi suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että se erittyy sekä munuaistiehyiden että glomerulussuodatuksen kautta. Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguaniniini, jonka osuus virtsaan erittyvästä annoksesta on 10–15 %. Kun asikloviiria annetaan tunti 1 g:n probenesidiannoksen jälkeen, terminaalinen puoliintumisaika pitenee 18 % ja AUC-arvo suurenee 40 %.

Aikuisilla keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) yhden tunnin kestäneen infuusion jälkeen oli 22,7 mikromol (5,1 mikrog/ml) annoksella 2,5 mg/kg, 43,6 mikromol (9,8 mikrog/ml) annoksella 5 mg/kg ja 92 mikromol (20,7 mikrog/ml) annoksella 10 mg/kg. Vastaavat pienimmät pitoisuudet ($C_{ss \min}$) 7 tuntia myöhemmin olivat 2,2 mikromol (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja 10,2 mikromol (2,3 mikrog/ml). Yli 1-vuotiailla lapsilla todettiin vastaavat huippupitoisuudet ($C_{ss \max}$) ja minimipitoisuudet ($C_{ss \min}$) käytettäessä 250 mg/m² annoksen sijasta 5 mg/kg ja 500 mg/m² annoksen sijasta annosta 10 mg/kg. Vastasyntyneillä (0–3 kk), joita hoidettiin kahdeksan tunnin välein annetuilla tunnin kestäville 10 mg/kg infuusioannoksilla, $C_{ss \max}$ -pitoisuus oli 61,2 mikromol (13,8 mikrog/ml) ja $C_{ss \min}$ -pitoisuus 10,1 mikromol (2,3 mikrog/ml). Näillä potilailla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. 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. Iäkkäillä kokonaispuhdistuma laskee iän myötä ja siihen liittyy kreatiniinipuhdistuman vähentyminen, vaikka terminaalinen puoliintumisaika plasmassa muuttuu vain vähän.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 19,5 tuntia. Asikloviirin puoliintumisaika hemodialyysissä oli keskimäärin 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuus putosi dialyysin aikana noin 60 %.

Asikloviirin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 50 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (9–33 %), eikä interaktioita, joihin liittyy syrjäyttämistä sitoutumiskohdissa, odoteta esiintyvän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Tulokset lukuisista *in vitro* ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksista viittaavat siihen, ettei asikloviiri todennäköisesti aiheuta ihmisille geneettistä riskiä.

Karsinogeenisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa asikloviirin ei havaittu olevan karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

Systeemisesti annettu asikloviiri ei kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia rotille, kaneille eikä hiirille.

Ei-standardoidussa testissä rotilla havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla on todettu suurelta osin palautuvia yleistoksisuuteen liittyviä spermatogeneesiin kohdistuvia haittavaikutuksia vain terapeuttisia annoksia huomattavasti suurempia asikloviiriannoksia käytettäessä. Kahdella hiirisukupolvella tehdyissä tutkimuksissa asikloviirilla ei todettu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Alu-läpipainopakkaus.

200 mg: 25 tablettia

400 mg: 56 ja 70 tablettia

800 mg: 35 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 35229

400 mg: 35230

800 mg: 35231

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Acyrax 200 mg tabletter
Acyrax 400 mg tabletter
Acyrax 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 200, 400 eller 800 mg aciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Acyrax 200 mg tablett

Vit, rund, bikonvex tablett med en diameter på 9 mm, märkt med ”200” på ena sidan.

Acyrax 400 mg tablett

Vit, rund, bikonvex tablett med en diameter på 11 mm.

Acyrax 800 mg tablett

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan, 19,3 mm lång och 10,5 mm bred. 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 simplexvirus, inklusive initial och återkommande genital herpes (exklusive neonatal HSV och svåra HSV-infektioner hos immunsupprimerade barn).

Suppressiv (förebyggande) behandling av återkommande herpes simplexinfektioner hos immunkompetenta patienter. Profylax mot *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Behandling av bältros (*Herpes zoster*).

Behandling av vattkoppor (*Varicella zoster*- infektioner) hos vuxna och barn, som anses riskutsatta t.ex. på grund av annan underliggande sjukdom.

Profylax mot *Herpes simplex*-, *Herpes zoster*- och cytomegalovirus- infektioner hos benmargstransplanterade patienter (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandling av *Herpes simplex*- infektioner:

200 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingstiden är 5 dagar men kan vid svåra initiala infektioner förlängas.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption kan dosen dubblas till 400 mg eller alternativt kan intravenös behandling övervägas.

Behandlingen bör påbörjas så fort som möjligt efter att infektionen brutit ut, vid återkommande infektioner redan i prodromalstadiet eller vid debut av första lesionen.

Suppressiv behandling av *Herpes simplex*- infektioner hos immunkompetenta patienter:

Suppressiv profylax bör initieras hos patienter med en historia av flera laboratoriebekräftade *Herpes simplex*- infektioner per år.

200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme (under den vakna delen av dygnet), eller 400 mg 2 gånger dagligen, cirka var 12:e timme. Nedtrappning till 200 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme eller även 200 mg 2 gånger dagligen var 12:e timme kan visa sig vara effektiv. Vid en daglig dos på 800 mg aciklovir kan vissa patienter få genombrottsinfektion. Upphåll i behandlingen bör göras med 6-12 månaders mellanrum för observation av eventuella förändringar i sjukdomens spontanförlopp.

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

200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption kan dosen dubblas (400 mg 4 gånger dagligen) eller alternativt kan intravenös behandling övervägas.

Behandlingens längd vid profylaktisk administrering bestäms utifrån längden på riskperioden.

Behandling av bältros (*Herpes zoster*) och vattkoppor (*Varicella zoster*):

800 mg 5 gånger dagligen (cirka var 4:e timme) i 7 dagar.

Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt gastrointestinal absorption bör intravenös behandling övervägas.

Behandlingen bör påbörjas så fort som möjligt efter att infektionen brutit ut: Bästa resultat fås om behandlingen av *Herpes zoster* påbörjas så fort som möjlig efter eksemdebut. Behandling av vattkoppor hos immunkompetenta patienter bör påbörjas inom 24 timmar efter eksemdebut. Acyrax är inte lämplig som profylax mot varicella hos friska patienter.

Profylax mot *Herpes simplex*-, *Herpes zoster*- och cytomegalovirusinfektioner till patienter med starkt nedsatt immunförsvar och benmärgstransplanterade patienter:

800 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme. Till benmärgstransplanterade patienter ges normalt aciklovir intravenöst i ungefär en månad, innan oral behandling påbörjas. Behandlingstiden bör uppgå till ungefär 6 månader för benmärgstransplanterade patienter. I kliniska studier behandlades patienter med avancerad HIV under 12 månader, men patienter kan också ha nytta av en ännu längre behandlingstid.

Pediatrik population

Behandling av Herpes simplex- infektioner hos immunkompetenta barn

Barn 3 mån-2 år: 100 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5 dagar.

Barn > 2 år: 200 mg 5 gånger dagligen, cirka var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör fortgå 5 dagar.

Profylax mot Herpes simplex-infektioner till barn med nedsatt immunförsvar:

Barn 3 mån-2 år: 100 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Barn > 2 år: 200 mg 4 gånger dagligen, cirka var 6:e timme.

Behandling av vattkoppor (Varicella Zoster):

> 6 år	800 mg aciklovir 4 gånger dagligen
2-6 år	400 mg aciklovir 4 gånger dagligen
< 2 år	200 mg aciklovir 4 gånger dagligen

Behandlingstiden är 5 dagar.

Doseringen kan beräknas mer noggrant enligt följande: 20 mg aciklovir/kg kroppsvikt (överskrid inte 800 mg aciklovir per individuell dos) aciklovir 4 gånger dagligen. En flytande formulering av aciklovir kan vara mer lämplig för små barn.

Intravenös behandling rekommenderas vid behandling av *Varicella zoster*- infektioner hos barn med nedsatt immunförsvar.

Äldre

Försiktighet rekommenderas vid dosering till äldre p g a risken för nedsatt njurfunktion (se avsnittet Dosering vid nedsatt njurfunktion nedan). En adekvat hydrering av äldre personer som behandlas med höga orala doser av aciklovir bör upprätthållas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Vid behandling av *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min) rekommenderas en dosjustering till 200 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/minut) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 2 gånger dagligen var 12:e timme vid behandling av vattkoppor och bältros. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 10 och 25 ml/minut) rekommenderas en dosjustering till 800 mg aciklovir 3 gånger dagligen var 8:e timme.

Administreringssätt

Oral administrering.

Acyrax tablettorna ska sväljas hela med lite vatten. Säkerställ adekvat hydrering hos patienter som behandlas med höga doser aciklovir.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering av patienterna bör upprätthållas, särskilt vid behandling med höga doser.

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

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre personer

Aciklovir elimineras genom njurclearance, 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 dosjustering övervägas i denna patientgrupp. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för att utveckla neurologiska biverkningar, därför ska dessa patientgrupper övervakas noga med avseende på dessa biverkningar. I de fall som rapporterats, var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid upphörande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepad behandling med aciklovir till patienter med nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av virusstammar med minskad känslighet och som därmed inte svarar på fortsatt behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data från kliniska prövningar är otillräckliga för att kunna fastslå att behandling med aciklovir minskar incidensen av komplikationer associerat till vattkoppor hos immunokompetenta patienter.

Hjälpämnena

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 primärt oförändrat i urinen via aktiv renal tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt som aciklovir och som konkurrerar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir.

Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och minskar renalt clearance av aciklovir. Vid samtidig behandling med aciklovir och mykofenolatmofetil, ett immunosuppressivt medel som används av patienter som genomgått transplantation, ses liknande ökning i plasma AUC av såväl aciklovir som den icke aktiva metaboliten av mykofenolatmofetil. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

En experimentell studie på fem manliga försökspersoner visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin givet oralt med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir under graviditet ska endast övervägas om de potentiella fördelarna 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 och eventuella missbildningar

visade inga unika eller konsekventa mönster för att kunna fastställa ett samband. Den kliniska relevansen av resultaten från de prekliniska studier är osäker (se avsnitt 5.3).

Amning

Efter perorala doser på 200 mg 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjölk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns risk för att barnet kan komma att exponeras för aciklovirkoncentrationer upp till 0,3 mg/kg/dygn. Försiktighet rekommenderas därför om aciklovir ska administreras till en ammande kvinna.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av aciklovir hos fertila kvinnor. Ingen påverkan på antal spermier, motilitet eller morfologi framkom i en studie på 20 manliga patienter med normalt antal spermier efter 6 månaders daglig behandling med upp till 1 g aciklovir. Se prekliniska studie i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Inga studier har utförts med aciklovir vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner. Dessutom kan eventuellt skadliga effekter på sådana aktiviteter inte förutspås utifrån den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som biverkningarna nedan är presenterade inom är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns inte lämpliga data för att kunna uppskatta frekvensen tillgängliga. Dessutom kan frekvensen för biverkningarna variera beroende på indikation.

Följande konvention har används för att klassificera biverkningarna med avseende på frekvens: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet				Anemi, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaxi	
Psykiska störningar*)				Hallucinationer, psykotiska symtom
Centrala och perifera nervsystemet*)	Huvudvärk, yrsel			Agitation, konfusion, tremor, ataxi, dysartri, konvulsioner, somnolens, encefalopati, koma
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor			
Lever och gallvägar			Övergående stegring av serumbilirubin och leverenzymvärden	Hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)	Urtikaria, ökat diffust håravfall**)	Angioödem	
Njurar och urinvägar			Ökning av serumurea och serumkreatinin	Akut njursvikt, njursmärta. Njursmärta kan vara förknippad med njursvikt och kristalluri.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, feber			

*) Ovanstående biverkningar är i regel reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

***) Det ökade diffusa håravfallet har förknippats med en mängd olika sjukdomsförlopp och läkemedel, samband med behandlingen med aciklovir har inte kunnat fastställas.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Aciklovir absorberas endast delvis i magtarmkanalen. Patienter som har fått i sig en överdos upp till 20 g aciklovir, som engångsdos, har vanligen inte fått någon toxisk effekt. Upprepad oavsiktlig överdosering av oral aciklovir under flera dagar har sammankopplats med biverkningar från magtarmkanalen (såsom illamående och kräkningar) och neurologiska biverkningar (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

Patienten skall noggrant observeras efter tecken på toxicitet. Hemodialys ökar kraftigt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför övervägas som ett alternativ vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider.
ATC-kod: J05AB01

Aciklovir är en syntetisk purinukleosidanalogue som *in vitro* och *in vivo* har en antiviral effekt mot humana herpesvirus, inklusive *Herpes simplex*-virus (HSV) typ I och II och *Varicella zoster*-virus (VZV). Den antivirala effekten av aciklovir mot HSV I och HSV II och VZV är mycket selektiv. Hos normala, icke infekterade celler används inte aciklovir effektivt som substrat av enzymet tymidinkinas (TK), vilket gör att toxiciteten för däggdjursceller är låg. Däremot omvandlas aciklovir till aciklovirmonofosfat, en nukleosid analog, av HSV- och VZV- specifikt tymidinkinas. Aciklovirmonofosfat omvandlas sedan ytterligare till aciklovirdifosfatet, och sedan till aciklovirtrifosfat. Aciklovirtrifosfat stör aktiviteten hos viralt DNA-polymeras och hämmar replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras in i det virala DNAs vilket resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan.

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. De flesta av de kliniska isolat med minskad känslighet har haft relativt bristfälligt viralt TK, men isolat med förändrat viralt TK eller viralt DNA-polymeras har också rapporterats. HSV- isolat som exponerats för aciklovir *in vitro* kan också leda till tillväxt av mindre känsliga stammar. Förhållandet mellan *in vitro*-bestämd känslighet för HSV-isolat och kliniskt svar på behandling med aciklovir är inte känt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aciklovir absorberas delvis från magtarmkanalen. Aciklovir uppvisar icke-linjär farmakokinetik, och biotillgängligheten minskar med stigande doser på mellan 200 mg till 800 mg. 200 mg aciklovir givet var 4:e timme ger steady-state koncentrationer i plasma på maximum ($C_{SS, \max}$) 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) respektive minimum ($C_{SS, \min}$) 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Motsvarande $C_{SS, \max}$ - och $C_{SS, \min}$ -värden efter 400 mg var 4:e timme var 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) respektive 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) och för 800 mg, 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respektive 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Hos vuxna patienter är halveringstiden efter administrering av intravenöst aciklovir ca 2,9 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras oförändrat av njurarna. Eftersom den renala utsöndringen av aciklovir överstiger kreatinin-clearance sker sannolikt eliminationen både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. 9-karboximetoximetyl-guanin är den enda signifikanta metaboliten av aciklovir och står för 10-15 % av den dos som utsöndras i urinen. När aciklovir ges en timme efter 1 gram probenecid förlängs den terminala halveringstiden och arean under plasmakoncentrationstidskurvan med 18 respektive 40 %.

Hos vuxna, var de maximala steady-state koncentrationerna ($C_{SS, \max}$) i plasma efter en timmes infusion på 2,5 mg/kg, 5 mg/kg och 10 mg/kg; 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) respektive 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Motsvarande minimum koncentrationer ($C_{SS, \min}$) 7 timmar senare var 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) respektive 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Hos barn över 1 år sågs liknande medelvärden av maximal ($C_{SS, \max}$) och minimum ($C_{SS, \min}$) koncentrationer då en dos på 250 mg/m² användes istället för 5 mg/kg och en dos på 500 mg/m² användes istället för 10 mg/kg. 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 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) och $C_{SS, \min}$ till 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Hos dessa patienter var halveringstiden i plasma 3,8 timmar. Hos en 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). Hos äldre sjunker total clearance med ökande ålder, associerat med minskning i kreatininclearance. Endast en liten förändring sker av halveringstiden i plasma.

Vid kronisk njursvikt var den genomsnittliga halveringstiden 19,5 timmar. Halveringstiden under hemodialys är 5,7 timmar (medelvärde). Plasmanivåer av aciklovir sjönk ca 60 % under hemodialys.

Nivåer i cerebrospinalvätskan är ca 50 % av motsvarande nivåer i plasma. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9-33 %) och läkemedelsinteraktioner pga. konkurrens av bindningsstället förväntas inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Resultaten från ett brett spektrum av mutagenicitetstester in vitro och in vivo tyder på att aciklovir inte utgör en genetisk risk för människor.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och mus visade ingen carcinogen potential hos aciklovir.

Teratogenicitet

Systemisk administrering av aciklovir i internationellt accepterade standardtester visade inte på embryotoxiska eller teratogena effekter hos råttor, kaniner eller möss.

I ett icke-standardtest på råttor sågs inga effekter på fetus förutom vid så höga subkutana doser att modertoxicitet orsakades. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte klarlagd.

Fertilitet

I stor utsträckning har reversibla biverkningar på spermatogenes och generell toxicitet rapporterats för råttor och hund, dock endast i doser av aciklovir som överskred de rekommenderade. I två-generationsstudie på mus upptäcktes inte någon effekt på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin, cellulosa
Povidon
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC blister.

200 mg: 25 tabletter

400 mg: 56 och 70 tabletter

800 mg: 35 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 35229

400 mg: 35230

800 mg: 35231

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.3.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.10.2020