

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir SANDOZ 200 mg tabletti
Aciclovir SANDOZ 400 mg tabletti
Aciclovir SANDOZ 800 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aciclovir SANDOZ 200 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 200 mg.
Apuaineet: Laktoosimonohydraatti 35 mg

Aciclovir SANDOZ 400 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 400 mg.
Apuaineet: Laktoosimonohydraatti 70 mg

Aciclovir SANDOZ 800 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 800 mg.
Apuaineet: Laktoosimonohydraatti 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 jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, myös genitaalierpeksen primaari-infektiot ja residiiivit (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 potilailla, joilla normaali immuunivaste:

Aikuiset:

Indikaatio ja annostus:

HSV-infektion hoito: Yksi 200 mg:n Aciclovir SANDOZ -tabletti viisi kertaa vrk:ssa neljän tunnin välein 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 neljän tunnin välein 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, residiveissä ensimmäisien infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai heti rakkuloiden ilmaannuttua.

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

Estohoito tulisi aloittaa potilailla, joilla Herpes simplex -infektio toistuu useita kertoja vuodessa, ja se on laboratoriotesteissä varmistettu.

Aikuiset: yksi 200 mg:n tabletti 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.

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

Aikuiset: yksi 200 mg:n tabletti 4 kertaa vuorokaudessa n. 6 tunnin välein. Vaikeasti immuunivajavaisilla potilailla (esimerkiksi luuytimensiirron 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 infektoriskin keston mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta on noudatettava, kun asikloviiria annetaan munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

HSV-infektioiden hoidossa ja profylaksiassa potilaille, joiden munuaistoiminta on hyvin heikko (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min) suositellaan annostusta: yksi 200 mg:n tabletti 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.

Herpes zoster -infektioiden hoidossa asikloviiriannostus on suositeltavaa muuttaa tasolle 800 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min) ja tasolle 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin

8 tunnin välein keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min).

Voimakkaasti immunosuppressoitujen potilaiden hoitoon: 800 mg neljä kertaa vuorokaudessa, noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista lääkitystä edeltää yleensä n. kuukauden mittainen iv-lääkitys. Luuytimensiirtopotilailla 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.

Vyöruusun ja vesirokon hoito:

Aikuiset: yksi 800mg:n tabletti 5 kertaa vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöksi muuten osuva annos jätetään ottamatta. Hoidon on jatkettava seitsemän vuorokautta. Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista infektion puhkeamisen jälkeen: hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen. Vahvasti immunosuppressoitujen potilaiden kohdalla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilaille, joilla on suoliston imeytymishäiriöitä, on syytä harkita i.v.-lääkitystä.

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

Herpes zosterin hoidossa sekä voimakkaasti immunosuppressoitujen potilaiden hoidossa suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on vahvasti heikentynyt (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min) annostuksen pienentämistä 800 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Vastaavasti suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on vähemmän heikentynyt (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min) 800 mg 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa noin 8 tai 6 tunnin välein annettuna.

Annostus iäkkäille potilaille

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava iäkkäillä potilailla huomioon, ja annostusta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta jäljempänä).

Iäkkäillä potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä annoksen alentamiseen vanhemmilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi olla tai on heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoidossa ja immunosuppressoitujen lasten profylaktisessa käytössä yli 2-vuotiaiden lasten annos on sama kuin aikuisten (yksi 200 mg:n tabletti 5 kertaa vuorokaudessa)

3 kk – 2 vuotta: 1/2 aikuisten annoksesta.

Vesirokon hoitoon yli 6-vuotiaille lapsille yksi 800 mg:n tabletti 4 kertaa vuorokaudessa, 2–6-vuotiaille lapsille yksi 400 mg:n tabletti 4 kertaa vuorokaudessa. Annostus voidaan myös laskea 20 mg/kg (annos ei tällöin kuitenkaan saa ylittää 800 mg) neljästi vuorokaudessa. Hoitoaika on viisi vuorokautta.

Aciclovir SANDOZ ei sovi vesirokon profylaksiaan terveille henkilöille.

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

riskii.

Käyttö potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt sekä iäkkäillä potilailla

Asikloviiri eliminoituu 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 (esim. luuydinsiirteen saaneet tai HIV-positiiviset potilaat) potilailla voi johtaa resistentimpien viruskantojen valikoitumiseen. Nämä kannat eivät välttämättä reagoi enää asikloviirihoitolle (ks. kohta 5.1).

Aciclovir SANDOZ -tabletit eivät sovellu alle 2-vuotiaille lapsille.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu 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 terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta tai annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisfunktio on normaali (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kokeellinen tutkimus viidellä miespuolisella tutkittavalla viittaa siihen, että samanaikainen asikloviirihoito suurentaa teofylliinin kokonaisaltistusta (AUC) noin 50 %. Teofylliinin plasmapitoisuuksien mittaaminen samanaikaisen asikloviirihoiton aikana on suositeltavaa.

4.6 He delmällisyys, 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 valmisteiden markkinoille tulon jälkeen. Rekisteritiedoista ei ole havaittu, että synnynnäisten epämuodostumien määrä olisi asikloviirille altistuneilla naisilla muuta väestöstä suurempi. Havaitut synnynnäiset epämuodostumat eivät olleet tavanomaisesti havaittavista poikkeavia eikä niissä havaittu mitään johdonmukaista kaavaa, joka viittaisi yhteiseen syyhyn. Kansainvälisesti hyväksytyissä standarditutkimuksissa systeeminen asikloviirialtistus ei aiheuttanut alkiotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia kaniinilla, rotalla eikä hiirellä. Ei-standardoidussa testissä rotilla havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla subkutaanisilla annoksilla. Löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

On kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja verrattava hoidon hyötyjä mahdollisiin haittoihin.

Imetys:

Annostuksen 200 mg asikloviiria 5 kertaa vuorokaudessa suun kautta 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 yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Anemia, leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Harvinaiset: Anafylaksi

Psyykkiset häiriöt ja hermosto

Yleiset: Päänsärky, huimaus

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappi

Harvinaiset: Bilirubiiniarvojen ja maksaentsyymiarvojen korjautuva suureneminen

Hyvin harvinaiset: Maksatulehdus, ikterus

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: Kutina, ihottuma (myös valoherkkyys)

Melko harvinaiset: Nokkosihottuma, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö

Moniin tautiprosesseihin ja lääkkeisiin liittyy kiihtynyttä laaja-alaista hiustenlähtöä. Ilmiön mahdollinen yhteys asikloviirihoitoon on epäselvä.

Harvinaiset: Angioödeema

Munuaiset ja virtsatiet

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

Munuaiskipu voi liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: Uupumus, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 ja löydökset: Asikloviiri imeytyy ruoansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat ottaneet suun kautta jopa 20 g kerta-annoksia, yleensä ilman toksisuutta. 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 ureatyypiarvojen 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 post-herpeettisen neuralgian esiintyvyyttä ja kivun kestoa. Vesirokossa asikloviirihoito ei ole osoitettu vähentävän vesirokon vaikeita komplikaatioita, mutta hoito lyhentää taudin kestoa ja vähentää oireita.

5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviiri imeytyy epätäydellisesti ruoansulatuskanavasta. Noin 20 % imeytyy pian annoksen nauttimisen jälkeen. Annosta lisättäessä 600 mg:aan tai yli asikloviiria imeytyy suhteellisesti vähemmän.

Keskimääräinen 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 $\mu\text{mol/l}$. Vastaavat 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 kreatiniinipuhdistumaa 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-karboksimetoksimetyyliguanini, 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, kuitenkin terminaalinen puoliintumisaika ei juuri muutu. Asikloviirin ja tsidovudiinin samanaikainen anto HIV-potilaille ei ole aiheuttanut kummankaan farmakokinetiikkaan mitattavia muutoksia. Mutageenisuutta ei havaittu yhdeksässä yhdestätoista tehdystä mikrobi- tai nisäkässolukokeesta. Vaikutus näkyi kahdessa nisäkässolukokeessa, mutta tällöin pitoisuudet olivat ainakin x kertaa suurempia kuin plasman lääkeainepitoisuudet ihmisellä (x riippuu antotavasta: 25-kertainen i.v. ja 150-kertainen oraalisen annon jälkeen).

Kliiniset tutkimukset

Suun kautta otetun tai suoneen annetun asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Tutkimuksessa asikloviiria annettiin yhden gramman annos vuorokaudessa suun kautta kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaille, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

Solujen muuntumista koskeissa 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 systeemisesti 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 (Aciclovir SANDOZ 200 mg tabletti: 35 mg, Aciclovir SANDOZ 400 mg tabletti: 70 mg, Aciclovir SANDOZ 800 mg tabletti: 140 mg)

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kopovidoni

Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste 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 pakkauskokoja 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

18419

18420

18421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.05.2004 / 02.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.09.2014