

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir SANDOZ 200 mg tabletit
Aciclovir SANDOZ 400 mg tabletit
Aciclovir SANDOZ 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aciclovir SANDOZ 200 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 200 mg.

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

Aciclovir SANDOZ 400 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 400 mg.

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

Aciclovir SANDOZ 800 mg
1 tabletti sisältää asikloviiria 800 mg.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

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

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Estohoito: Usein toistuvien herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on normaali immuunivaste. Herpes simplex -infektioiden profylaksia potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Vyöruusun (Herpes zosterin) hoito.

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

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

Yhdistelmähoito tsidovudiinin kanssa potilaille, joilla on voimakas immunosuppressio pitkälle edenneen HIV-infektion (CD4+-solujen määrä < 200 x 10⁶/l, AIDS tai myöhäinen ARC-vaihe) vuoksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus 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, residiiveissä 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 luuydinsiirron jälkeen) tai potilailla, joilla lääkkeen imeytyminen suolistosta on heikentynyt, annos voidaan kaksinkertaistaa 400 mg:aan neljä kertaa

vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti kannattaa harkita antoa laskimoon. Aciclovir SANDOZin profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan infektioriskin 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. Luuytimensiirtopotilaille on tutkimuksissa jatkettu hoitoa noin 6 kuukauden ajan. Pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla tutkimuksissa hoito jatkui 12 kuukautta, mutta potilaat saattavat hyötyä myös tätä pitemmästä hoitoajasta.

Vyöruusun ja vesirokon hoito:

Aikuiset: yksi 800 mg: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.

Vastaaavasti 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.

Iäkkäät

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 riskiä.

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 asikloviirihoidolle (ks. kohta 5.1).

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja natriumia

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri 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 terapeuttiläisyyden vuoksi annostusta tai annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Rekisteritiedoista ei ole havaittu, että synnynäisten epämuodostumien määrä olisi asikloviirille altistuneilla naisilla muuta väestöä suurempi. Havaitut synnynäiset 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 yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Anemia, leukopenia, 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 kudος

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet 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 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali. Asikloviirilla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

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

Karsinogeenisuus:

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

Hedelmällisyys:

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

Teratogeenisuus:

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardi-kokeissa 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 pakkaus koot

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

200 mg: 18419

400 mg: 18420

800 mg: 18421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.05.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.05.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aciclovir SANDOZ 200 mg tabletter
Aciclovir SANDOZ 400 mg tabletter
Aciclovir SANDOZ 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aciclovir SANDOZ 200 mg
1 tablett innehåller 200 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt
1 tablett innehåller 35 mg laktosmonohydrat.

Aciclovir SANDOZ 400 mg
1 tablett innehåller 400 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt
1 tablett innehåller 70 mg laktosmonohydrat.

Aciclovir SANDOZ 800 mg
1 tablett innehåller 800 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt
1 tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Beskrivning av läkemedlet:

Aciclovir SANDOZ 200 mg: Vit, rund tablett med en brytskåra på den ena sidan.
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Aciclovir SANDOZ 400 mg: Vit, bikonvex, rund tablett med en brytskåra på den ena sidan.
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Aciclovir SANDOZ 800 mg: Vit, bikonvex, avlång tablett med en brytskåra på båda sidorna av tablett.
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Behandling av bältros (herpes zoster).

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering för patienter med normalt immunsvär:

Vuxna:

Indikation och dosering:

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

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

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

Barn över 2 år:

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

Behandling av herpes simplexinfektioner:

Vuxna: en 200 mg Aciclovir SANDOZ-tablett 5 gånger per dygn med så jämna intervall som möjligt (ungefär var 4:e timme när den dos som skulle tas på natten utelämnas). Behandlingen bör fortgå i 5 dagar, men vid svåra primärinfektioner kan en längre behandlingstid krävas. Första dosen ska tas i ett så tidigt skede av infektionen som möjligt, vid recidiv redan i prodromalstadiet eller genast vid debut av blåsor.

Profylaktisk behandling av herpes simplexinfektioner hos patienter med ett normalt immunsvär:

Profylaktisk behandling bör initieras för patienter hos vilka en herpes simplexinfektion återkommer flera gånger per år, i de fall infektionen har bekräftats genom laboratorietester.

Vuxna: en 200 mg tablett 4 gånger per dygn ungefär var sjätte timme. Hos många patienter kan en reinfektion lättare förhindras genom att ge en 400 mg tablett två gånger per dygn med cirka 12 timmars intervall. Dosen kan eventuellt minskas till 600 mg per dygn (200 mg tre gånger per dygn med cirka 8 timmars intervall) utan att behandlingsresultatet påverkas negativt.

Med dosen 800 mg/dygn kan reinfektioner eventuellt förekomma hos en del patienter.

Profylaktisk behandling av herpes simplexinfektioner hos immunosupprimerade patienter:

Vuxna: en 200 mg tablett 4 gånger per dygn ungefär var 6:e timme. Hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (t.ex. efter en benmärgstransplantation) eller hos patienter med nedsatt absorption av läkemedlet från tarmen kan dosen dubbleras till 400 mg fyra gånger per dygn, alternativt bör intravenös administrering övervägas. Behandlingstiden vid profylaktisk användning av Aciclovir SANDOZ bestäms utgående från hur länge patienten anses löpa risk för infektion.

Nedsatt njurfunktion:

Försiktighet ska iaktas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Vid behandling och profylax av HSV-infektioner hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet < 10 ml/min) rekommenderas doseringen en 200 mg tablett var 12:e timme. Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning är halveringstiden cirka 20 timmar, och

därmed resulterar den rekommenderade normala enkeldosen inte i högre plasmakoncentrationer hos dessa patienter än vad som konstaterats vara säkert, förutsatt att längre doseringsintervall tillämpas. Vid behandling av herpes zosterinfektioner rekommenderas att aciklovirdosen justeras till 800 mg två gånger per dygn ungefär var 12:e timme för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet <10 ml/min) och till 800 mg tre gånger per dygn ungefär var 8:e timme för patienter med medelsvår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min).

Behandling av kraftigt immunsupprimerade patienter: 800 mg fyra gånger per dygn, ungefär var 6:e timme. För patienter som genomgått benmärgstransplantation föregås oral läkemedelsbehandling vanligen av en cirka en månad lång intravenös läkemedelsbehandling. För patienter som genomgått benmärgstransplantation har behandlingen i studier fortgått i cirka 6 månader. För personer med långt framskriden hiv fortsatte behandlingen i studier i 12 månader, men patienterna kan eventuellt ha nytta också av en längre behandling än så.

Behandling av bältros och vattkoppor:

Vuxna: en 800 mg tablett 5 gånger per dygn ungefär var fjärde timme, när den dos som skulle tas på natten utelämnas. Behandlingen bör fortgå i sju dagar. Behandlingen bör sättas in så snart som möjligt efter att infektionen brutit ut: behandlingen leder till bättre resultat om den inleds så snabbt som möjligt efter att hudsymtom uppkommit. För kraftigt immunsupprimerade patienter (t.ex. efter en benmärgstransplantation) eller för patienter med nedsatt gastrointestinal absorption bör intravenös läkemedelsbehandling övervägas.

Nedsatt njurfunktion: Försiktighet ska iaktas när aciklovir ges till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Vid behandling av herpes zoster samt vid behandling av kraftigt immunsupprimerade patienter rekommenderas att dosen minskas till 800 mg 2 gånger per dygn given ungefär var 12:e timme för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet <10 ml/min). På motsvarande sätt rekommenderas en dos om 800 mg 3 eller 4 gånger per dygn given ungefär var 8:e eller var 6:e timme för patienter med medelsvår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet 10–25 ml/min).

Äldre

Risken för nedsatt njurfunktion ska beaktas hos äldre patienter, och doseringen ska justeras enligt den (se varningar angående nedsatt njurfunktion nedan).

Adekvat hydrering av äldre patienter som får höga orala doser av aciklovir bör upprätthållas. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid dossänkningar hos äldre patienter vars njurfunktion kan vara eller är nedsatt.

Pediatrik population

Vid behandling av herpes simplexinfektioner och vid profylaktisk användning hos immunsupprimerade barn är dosen för barn över 2 år densamma som för vuxna (en 200 mg tablett 5 gånger per dygn).

Barn i åldern 3 månader till 2 år: 1/2 av dosen för en vuxen.

För behandling av vattkoppor hos barn över 6 år en 800 mg tablett 4 gånger per dygn, för barn i åldern 2–6 år en 400 mg tablett 4 gånger per dygn. Dosen kan också minskas till 20 mg/kg (dosen får dock inte överskrida 800 mg) fyra gånger per dygn. Behandlingstiden är fem dagar.

Aciclovir SANDOZ är inte lämpligt för profylax mot vattkoppor för friska personer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, valaciclovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hydrering

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

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

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion samt hos äldre patienter

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

Immunkomprometterade patienter

Långvarig eller upprepad behandling med aciklovir hos svårt immunkomprometterade patienter (t.ex. patienter som genomgått benmärgstransplantation eller hivpositiva patienter) kan resultera i ett urval av resistent virusstammar, som därmed inte längre nödvändigtvis reagerar på behandling med aciklovir (se avsnitt 5.1).

Aciklovir SANDOZ-tabletter är inte lämpliga för barn under 2 år.

Detta läkemedel innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras i huvudsak oförändrat via urinen genom aktiv tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt och som konkurrerar om denna elimineringsmekanism kan orsaka ökad plasmakoncentration av aciklovir. Probenecid och cimetidin ökar AUC för aciklovir genom denna mekanism och fördröjer renalt clearance av aciklovir. Likaså har en ökning av AUC för aciklovir och för den inaktiva metaboliten av mykofenolatmofetil (ett immunsuppressivt läkemedel som används av patienter som genomgått organtransplantation) observerats när läkemedlen använts samtidigt. Dosjustering är dock inte nödvändigt för patienter med normal njurfunktion, då aciklovir har ett brett terapeutiskt index (se avsnitten 4.2 och 4.4).

En experimentell studie på fem manliga studiedeltagare tyder på att samtidig behandling med aciklovir ökar den totala exponeringen (AUC) för teofyllin med cirka 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas bestämning av teofyllinkoncentrationerna i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir ska övervägas endast om de potentiella fördelarna med behandling för modern överstiger potentiella okända risker för fostret.

I en registerstudie av gravida som gjordes efter godkännandet för försäljning analyserades graviditetsutfallet för kvinnor som exponerats för någon formulering av aciklovir under graviditeten. Data från registerstudien visar inte på någon ökning av medfödda missbildningar hos de foster som exponerats för aciklovir under graviditeten jämfört med den allmänna populationen. De observerade medfödda missbildningarna avvek inte från de som vanligen observeras, och de uppvisade inget

konsekvent mönster som skulle tyda på en gemensam orsak. I internationellt godkända standardtester framkallade systemisk aciklovirexponering inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos kanin, råtta eller mus. I ett icke-standardiserat test på råtta observerades missbildningar hos fostren, men endast vid subkutana doser som var toxiska för moderdjuret. Den kliniska relevansen av fynden är okänd.

Försiktighet ska dock iakttas, och nyttan av behandlingen ska jämföras med potentiella risker.

Amning

Efter perorala doser på 200 mg aciklovir 5 gånger per dygn har aciklovirkoncentrationer som varit 0,6–4,1 gånger högre än plasmakoncentrationerna uppmätts i bröstmjolk. Dessa koncentrationer innebär att det ammande barnet kan komma att exponeras för aciklovirdoser på högst 0,3 mg/kg/dygn. Aciklovir ska därför ges med försiktighet till ammande kvinnor.

Fertilitet

Kliniska studier, se avsnitt 5.2.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna grupperas efter frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Anemi, leukopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaxi

Psykiska störningar samt centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta

Lever och gallvägar

Sällsynta: Reversibel förhöjning av bilirubin- och leverenzymvärden
Mycket sällsynta: Hepatit, ikterus

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, utslag (även fotosensitivitet)
Mindre vanliga: Urtikaria, ökat diffust håravfall

Ökat diffust håravfall har förknippats med många olika sjukdomsförlopp och läkemedel. Fenomenets eventuella samband med behandling med aciklovir har inte kunnat fastställas.

Sällsynta: Angioödem

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Ökning av urea- och kreatininhaltarna i blodet
Mycket sällsynta: Akut njursvikt, njursmärt

Njursmärtan kan vara relaterad till njursvikt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Svår trötthet, feber

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Aciklovir är en acyklisk nukleosid. Substansen har en specifik antiviral effekt på herpes simplexvirus typ I och II samt på varicella zostervirus. Toxiciteten gentemot däggdjursceller som inte är herpes-

infekterade är låg. Aciklovir fosforyleras till sin aktiva form aciklovirtrifosfat när det nått en cell som infekterats av herpesvirus. Denna process kräver närvaro av herpes specifikt tymidinkinas. Aciklovirtrifosfat fungerar som hämmare av och substrat till DNA-polymeras i herpesviruset och hämmar därmed virusets DNA-syntes, dock utan att påverka funktionen hos normala celler.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

Kliniska studier

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet:

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

Karcinogenicitet:

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

Fertilitet:

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

Teratogenicitet:

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (Aciclovir SANDOZ 200 mg tablett: 35 mg, Aciclovir SANDOZ 400 mg tablett: 70 mg, Aciclovir SANDOZ 800 mg tablett: 140 mg)

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kopovidon

Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Aciclovir SANDOZ 400 mg: 70 tabletter.

Aciclovir SANDOZ 800 mg: 35 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 18419

400 mg: 18420

800 mg: 18421

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.05.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 02.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.05.2021