

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 25 mg asikloviiria asikloviirinatriumina.

10 ml injektiopullo sisältää 250 mg asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

20 ml injektiopullo sisältää 500 mg asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

40 ml injektiopullo sisältää 1 g asikloviiria (natriumsuola muodostuu *in situ*)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 26,7 mg natriumia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 53,4 mg natriumia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 106,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

1. 4.1 Käyttöaiheet

Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tarkoitettu:

Potilaat, joilla on normaali immuunivaste	Potilaat, joilla on heikentynyt immuunivaste
Vaikea genitaalisherpeksen primaari-infektio	<i>Herpes simplex</i> -infektio
Toistuva <i>Varicella zoster</i> -virusinfektio	<i>Varicella zoster</i> -viruksen aiheuttamat primaari- ja uusintainfektiot
	<i>Herpes simplex</i> -infektion ennaltaehkäisy
<i>Herpes simplex</i> -enkefaliitti	
Vastasyntyneiden tai korkeintaan 3 kuukauden ikäisten vauvojen <i>Herpes simplex</i> -infektio	

2. 4.2 Annostus ja antotapa

Tarvittava Aciclovir Pfizer annos annetaan hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

Hoitoaika on yleensä 5 vuorokautta, mutta sitä voidaan säätää potilaan kunnon ja hoitovasteen mukaan. Herpesenkefaliitin hoito kestää yleensä 10 vuorokautta. Neonataaliherpes-infektioita hoidetaan yleensä 14 vuorokautta, kun kyseessä on mukokutaaninen (iho-silmä-suu) infektio ja 21 vuorokautta, kun kyseessä on levinnyt tai keskushermoston sairaus.

Ennaltaehkäisevän Aciclovir Pfizer -hoidon pituus riippuu riskijakson pituudesta.

Aikuiset potilaat:

Herpes simplex -potilaille (paitsi herpeskefaliitti) tai *Varicella zoster* -infektiopotilaille on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 5 mg potilaan painokiloa kohti 8 tunnin välein edellyttäen, että potilaan munuaistoiminta on normaali (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).

Immuunivajavaisille potilaille, joilla on *Varicella zoster* -infektio, tai potilaille, joilla on herpeskefaliitti, on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 10 mg potilaan painokiloa kohti 8 tunnin välein edellyttäen, että potilaan munuaistoiminta on normaali (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).

Jos ylipainoisille potilaille annetaan asikloviiria laskimoon todellisen kehon painon mukainen annos, lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Annoksen pienentämistä on siksi harkittava ylipainoisille potilaille, etenkin jos kyseessä on munuaisten vajaatoimintaa sairastava tai iäkäs potilas.

Annostus vastasyntyneille, vauvoille ja lapsille:

3 kuukaudesta 12 vuoteen asti Aciclovir Pfizer -annos lasketaan lapsen kehon pinta-alan perusteella.

Yli 3 kk ikäisille vauvoille, joilla on *Herpes simplex* -infektio (paitsi herpeskefaliitti) tai *Varicella zoster* -infektiopotilaille on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 250 mg/m² (potilaan kehon pinta-alan neliömetri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Yli 3 kk ikäisille immuunipuutteisille vauvoille ja lapsille, joilla on *Varicella zoster* tai vauvoille tai lapsille, joilla on herpeskefaliitti, on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 500 mg/m² (potilaan kehon pinta-alan neliömetri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Aciclovir Pfizer -valmisteen annostus vastasyntyneille ja korkeintaan 3 kuukauden ikäisille vauvoille lasketaan lapsen painon perusteella.

Vastasyntyneille, joilla on tai epäillään olevan neonataaliherpesinfektio, Aciclovir Pfizer -valmistetta annetaan laskimoon 20 mg painokiloa kohti 8 tunnin välein. Hoitojakso on 21 vuorokautta levinneiden ja keskushermoston sairauksien yhteydessä ja 14 vuorokautta ihoon ja limakalvoille rajoittuvan sairauden hoidossa.

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, annokset on määriteltävä vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon ja annostusta on muutettava vastaavasti (ks. alla kohta Munuaisten vajaatoiminta). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa asikloviiria laskimoon potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta muutetaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti. Aikuisille ja nuorille kreatiniinipuhdistuman yksikkö on ml/min, vastasyntyneille ja alle 13-vuotiaille lapsille ml/min/1,73 m².

Annostusta suositellaan muutettavaksi seuraavasti:

Taulukko 1: Laskimonsisäisen asikloviirin annosmuutokset *Herpes simplex* -virusinfektioiden hoidossa aikuisille ja nuorille, joilla on munuaisen vajaatoiminta:

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min	Suosittelun annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min	Suosittelun annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) annetaan 24 tunnin välein.
0 (anuria) – 10 ml/min	Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) suositeltu annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein.
Hemodialyysipotilaat	Hemodialyysipotilailla suositeltu annos (5 tai 10 mg painokiloa kohti) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein ja dialyysin jälkeen.

Taulukko 2: Laskimonsisäisen asikloviirin annosmuutokset *Herpes simplex* -virusinfektioiden hoidossa vastasyntyneille, pikkulapsille ja alle 13-vuotiaille lapsille, joilla on munuaisen vajaatoiminta:

Kreatiniinipuhdistuma	Annostus
25–50 ml/min/1,73 m ²	Suosittelun annos (250 tai 500 mg/m ² tai 20 mg/kg) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min/1,73 m ²	Suosittelun annos (250 tai 500 mg/m ² tai 20 mg/kg) annetaan 24 tunnin välein.
0 (anuria) – 10 ml/min/1,73 m ²	Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) suositeltu annos (250 tai 500 mg/m ² tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein.
Hemodialyysipotilaat	Hemodialyysipotilailla suositeltu annos (250 tai 500 mg/m ² tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein ja dialyysin jälkeen.

Antotapa

Tarvittava Aciclovir Pfizer -annos on annettava hitaana, tunnin ajan kestävästi laskimoinfuusiona. Asianmukainen nesteensaanti on varmistettava.

Aciclovir Pfizer -valmiste voidaan antaa infuusiopumpulla, jonka annostelunopeus on säädettävissä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttöön, valmistamiseen ja käsittelyyn.

3. 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Asikloviiriliuokset ovat emäksisiä (pH on noin 11). Valmistetta saa antaa vain laskimoinfuusiona. Muita antoreittejä ei saa käyttää.

Vältä valmisteen joutumista silmiin tai paljaalle iholle.

Vaikka asikloviirin liukoisuus veteen on yli 100 mg/ml, asikloviirikiteiden saostumista munuaistiehyisiin ja tästä johtuvia munuaistiehytvaurioita voi esiintyä, jos vapaan asikloviirin suurin liukoisuus (2,5 mg/ml vedessä 37 °C lämpötilassa) ylitetään. Asikloviiri-infuusio on annettava vähintään tunnin kestävästi infuusiona, jotta vältetään munuaistiehyiden vahingoittuminen. Nopeaa tai bolusinjektiota tulee välttää. Asikloviiri-infuusioiden yhteydessä on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Koska asikloviirin pitoisuus virtsassa on suurimmillaan muutaman ensimmäisen tunnin ajan infuusion jälkeen, tulee riittävän tehokkaasta virtsan erityksestä huolehtia erityisesti tänä aikana. Muiden munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, olemassa oleva munuaissairaus ja dehydraatio lisäävät munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen riskiä asikloviiria käytettäessä.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa ja iäkkäille potilaille

Asikloviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta. Tämän vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaa Aciclovir Pfizer -annosta on muutettava.

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten tälle potilasryhmälle annettavan annoksen muuttamista tulee harkita.

Neurologisten haittojen riski on suurentunut sekä iäkkäillä että munuaisten vajaatoimintapotilailla. Näitä potilaita on seurattava tarkoin neurologisten haittojen varalta. Ilmoitetuissa tapauksissa neurologiset haitat menivät yleensä ohi, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.8).

Vaikeasti immuunivajavaisilla potilailla pitkäaikainen asikloviirihoito tai toistuvat asikloviiri-hoitojaksot voivat saada aikaan sellaisen viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Nämä kannat eivät välttämättä reagoi enää asikloviirihoidolle (ks. kohta 5.1).

Potilaiden, jotka saavat asikloviiria suurina suonensisäisinä annoksina (esim. herpeskefaliitin hoitoon), munuaisten toimintaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti etenkin, jos potilaat ovat kuivuneita tai heillä on munuaisten vajaatoimintaa.

Käyttökuntoon saatettu asikloviiriliuos on emäksinen (pH on noin 11), ja sitä ei saa annostella suun kautta.

Apuaineet

Joka 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 26,7 mg natriumia, joka vastaa 1,34 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Joka 20 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 53,4 mg natriumia, joka vastaa 2,67 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Joka 40 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 106,8 mg natriumia, joka vastaa 5,34 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Tämä lääkevalmiste voidaan valmistella edelleen antoa varten natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

5. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoituu ensisijaisesti muuttumattomana virtsaan aktiivisella erittymisellä munuaistiehyiden kautta. Samanaikaisesti otetut lääkkeet, jotka kilpailevat tämän mekanismin kanssa, voivat lisätä plasman asikloviiripitoisuuksia. Probenesidi ja simetidiini suurentavat asikloviirin AUC:tä tällä mekanismilla ja hidastavat asikloviirin puhdistumista munuaisten kautta. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta tai annoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos suonensisäistä asikloviiria saaville potilaille annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka kilpailevat sen kanssa eliminaatiosta, koska on mahdollista, että toisen tai molempien lääkkeiden tai niiden metaboliittien pitoisuus plasmassa nousee. Asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC-arvojen nousua on havaittu, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti.

Litiumin toksisuusriskin vuoksi sen pitoisuutta seerumissa tulee tarkkailla huolellisesti, jos litiumia annetaan samanaikaisesti suuren laskimonsisäisen asikloviiriannoksen kanssa. Litiumin annosta voidaan joutua pienentämään.

Asikloviiriä ja teofylliiniä samanaikaisesti käytettäessä suositellaan teofylliinin pitoisuuden tarkkailua ja mahdollista teofylliiniannoksen alentamista. Tutkimus osoitti, että kun teofylliiniä annettiin 320 mg:n kerta-annos ennen asikloviirin annostusta ja sen kuudennella annoksella (asikloviirin annostus oli 800 mg viidesti

vuorokaudessa kahden päivän ajan), teofylliinin AUC nousi 45 % (189,9:stä 274,9:ään mikrogrammaan per h/ml) ja kokonaispuhdistuma pieneni 30 %.

Varovaisuutta on noudatettava (mukaan lukien munuaisten toiminnan tarkkailu), jos laskimoon annetun Aciclovir Pfizer -valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat jollain muulla tavalla munuaisten fysiologiaan (esim. siklosporiini, takrolimuusi).

6. 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevista naisista on saatavilla kohtuullinen määrä tietoja (300-1000 raskautta, annostelu useimmiten suun kautta). Tiedot eivät viittaa epämuodostumiin tai sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeet eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Aciclovir Pfizer -valmisteen käyttöä voidaan harkita tarvittaessa raskauden aikana.

Imetys

Asikloviiri erittyy ihmisen rintamaitoon, joten varovaisuutta on tämän vuoksi noudatettava, jos asikloviiria annetaan imettävälle äidille. On epätodennäköistä, että asikloviirin terapeuttisilla annoksilla olisi vaikutuksia rintaruokittaviin vastasyntyneisiin/imeväisiin. Asikloviirin käyttöä voidaan harkita rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Miesten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia olennaisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

7. 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Laskimoon annettavaa asikloviiria käytetään tavallisesti sairaalahoidossa olevilla potilailla, ja tämän vuoksi tietoja lääkkeen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole saatavilla. Tutkimuksia asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

8. 4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt yleisyydet haittatapahtumille ovat arvioita. Useimmista tapahtumista ei ollut saatavissa riittävästi tietoa esiintymistiheyden arvioimiseksi. Lisäksi haittatapahtumien esiintyminen saattaa 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 $< 1/10\ 000$.

MedDRA elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos			veriarvojen aleneminen (anemia, trombosytopenia, leukopenia)		neutropenia
Immuuni-järjestelmä					anafylaksia
Psyykkiset haitat ja hermosto					päänsärky, heitehuimaus,

					agitaatio, sekavuus, vapina, haparointi, dysartria, aistiharhat, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma [§] , letargia, parestesiat ja ohimenevät psyykkiset vaikutukset
Verisuonisto		laskimotulehdus			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					hengenahdistus
Ruoansulatus-elimistö		pahoinvointi, oksentelu			ripuli, vatsakipu
Maksa ja sappi		ohimeneviä maksaentsyymi-arvojen nousuja			ohimeneviä bilirubiiniarvojen nousuja, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus		pruritus, urtikaria, ihottumia (myös valoyliherkkyys)			angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet		veren urea- ja kreatiniinitason nousu*			munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio ⁺ ja munuaiskipu [§]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					väsytys, kuume, paikalliset tulehdusreaktiot [¥]

[§] Tapahtumat ovat yleensä ohimeneviä ja niitä on raportoitu yleensä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

* Nopean veren urea- ja kreatiniinitason nousun uskotaan liittyvän korkeimpiin plasman asikloviiri-pitoisuuksiin ja potilaan nesteytystasoon. Tämän välttämiseksi, kun lääkettä annetaan laskimoon, sitä ei saa antaa bolusinjektiona vaan hitaana, tunnin kestävässä infuusiona.

+ Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaisten vajaatoiminta menee yleensä ohi nopeasti, kun potilas saadaan nesteytetyksi ja/tai lääkemannosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Joissain harvoissa tapauksissa tämä saattaa kuitenkin johtaa akuuttiin munuaisvaurioon.

[§] Munuaiskipu voi liittyä munuaisten vajaatoimintaan

[¥] Vakavia paikallisia tulehdusreaktioita, jotka joskus johtivat ihovaurioihin, on ilmennyt, kun suonensisäistä asikloviiria on vahingossa infusoitu suonen ulkopuoliseen kudokseen. Suurilla annoksilla janoisuutta on raportoitu potilailla, joita on aiemmin hoidettu asikloviirilla.

Muita harvinaisempia haittavaikutuksia, joita on raportoitu Aciclovir Pfizer -valmistetta saaneilla potilailla, ovat:

Iho ja ihonalainen kudus:
diaforeesi, leukosytoklastinen vaskuliitti, erythema multiforme

Munuaiset ja virtsatiet:

hematuria

Verisuonisto:
hypotensio

Veri ja imukudos:
hemolyysi

Immuunipuutteisilla potilailla myös: tromboottinen trombosytopeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (joskus hengenvaarallinen).

Maksa ja sappi:
hyperbilirubinemia.

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

9. 4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Asikloviirin suonensisäinen yliannostus on johtanut seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyyppiä arvojen nousuun ja edelleen munuaisvaurioon. Yliannostuksen yhteydessä on kuvattu neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatioita, levottomuutta, kouristuksia ja koomaa.

Hoito

Potilaan riittävä nesteytys on erittäin tärkeää. Siten pienennetään kiteiden muodostumisriskiä virtsaan. Potilaita on seurattava tarkasti toksisuuteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, ja siten sitä voidaan käyttää yliannoksen hoitona.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

10. 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AB01

Vaikutusmekanismi:

Asikloviiri on viruslääke, joka on erittäin aktiivinen *in vitro Herpes simplex* -viruksen (HSV) tyyppiä I ja II ja *Varicella zoster* -virusta vastaan. Nisäkäsoluihin kohdistuva toksisuus isäntäsoluille on vähäistä.

Herpesviruksen infektoimiin soluihin päästyään asikloviiri fosforyloituu aktiiviseksi yhdisteeksi asikloviiritrifosfaatiksi. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe riippuu HSV-koodatun tymidiinikinaasin läsnäolosta.

Asikloviiritrifosfaatti on herpeskelle ominaisen DNA-polymeraasin estäjä ja substraatti, mikä estää viruksen DNA-synteesin jatkumisen vaikuttamatta normaaleihin solun toimintoihin.

11. 5.2 Farmakokinetiikka

Eliminaatio

Asikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla noin 2,9 tuntia.

Suurin osa lääkeaineesta erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaispuhdistuma on merkittävästi suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että se erittyy sekä munuaistiehyiden että keräsuodatuksen kautta.

Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliiguanini, jonka osuus virtsaan erittyvästä annoksesta on 10–15 %.

Kun asikloviiria annetaan tunnin kuluttua 1 gramman probenesidiannoksesta, puoliintumisaika pidentyy noin 18 %:lla ja AUC suurenee 40 %:lla.

Imeytyminen

Aikuisilla suurimmat steady state -plasmakonsentraatiot (C_{\max}^{ss}) tunnin kestävä 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ja 10 mg/kg infuusion jälkeen olivat keskimäärin 22,7 mikromol (5,1 mikrog/ml), 43,6 mikromol (9,8 mikrog/ml) ja 92 mikromol (20,7 mikrog/ml). Vastaavat pienimmät pitoisuudet (C_{\min}^{ss}) olivat 7 tuntia myöhemmin 2,2 mikromol (0,5 mikrog/ml), 3,1 mikromol (0,7 mikrog/ml) ja 10,2 mikromol (2,3 mikrog/ml). Yli vuoden ikäisillä lapsilla havaittiin samankaltaiset pitoisuudet C_{\max}^{ss} ja C_{\min}^{ss} , kun annos 250 mg/m² korvattiin annoksella 5 mg/kg ja 500 mg/m² annoksella 10 mg/kg. Vastasyntyneillä (0–3 kk), joille annettiin annos 10 mg/kg tunnin kestävä infuusiona joka 8. tunti, C_{\max}^{ss} oli 61,2 mikromol (13,8 mikrog/ml) ja C_{\min}^{ss} 10,1 mikromol (2,3 mikrog/ml). Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviirihoitoa 15 mg/kg joka kahdeksas tunti, havaittiin C_{\max} -arvon (83,5 mikromol, 18,8 mikrog/ml) ja C_{\min} -arvon (14,1 mikromol, 3,2 mikrog/ml) kasvavan suunnilleen suhteessa annokseen.

Näillä potilailla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. 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 on 19,5 tuntia. Asikloviirin puoliintumisaika hemodialyysissä oli keskimäärin 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuus putoaa dialyysin aikana noin 60 %.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa sairaanloisen lihaville naispotilaille (n=7) annettiin i.v.-asikloviiriannoksia todellisen kehonpainon mukaan, havaittiin yhdenmukaisesti ryhmien välisen painoeron kanssa, että asikloviiripitoisuus plasmassa oli noin kaksinkertainen normaalipainoisiin potilaisiin (n=5) verrattuna.

Jakautuminen

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.

12. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa systeemisesti annetulla asikloviirillä ei ollut alkiotoksista tai teratogeenistä vaikutusta kaneissa, rotissa tai hiirissä. Ei-standardoidussa rottakokeessa havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden tulosten kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

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.

Hedelmällisyys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

13.

14. 6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lopputuotteen valmistuksessa pH-säätöön käytetään natriumhydroksidia ja/tai suolahappoa.

15. 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Asikloviirinatriumin on raportoitu olevan yhteensopimaton sellaisten liuosten kanssa, jotka sisältävät amifostiinia, amsakriinia, atstreonaamia, diltiatseemihydrokloridia, dobutamiinihydrokloridia, dopamiinihydrokloridia, fludarabiinifosfaattia, foskarnettinatriumia, idarubisiinihydrokloridia, meropeneemia, morfiinisulfaattia, ondansetronihydrokloridia, petidiinihydrokloridia, piperasilliinatrium/tatsobaktaaminatriumia, sargramostimia tai vinorelbiinitartraattia.

Älä käytä laimentamiseen liuoksia, jotka sisältävät parabeenejä tai bentsyylialkoholia. Biologiset tai kolloidiset nesteet (esim. verituotteet, proteiinia sisältävät liuokset) ovat yhteensopimattomia asikloviirinatriumin kanssa.

16. 6.3 Kestoaika

Myyntipakkaus: 2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, on laimennettun valmisteen säilytys (aika ja lämpötila) käyttäjän vastuulla. Kun laimennus on tehty validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia huoneenlämmössä, alle 25 °C:ssa.

17. 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

18. 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaat, lasiset (tyyppi I) injektiopullot, joissa on butyylikumitulppa ja alumiinisinetti, jossa on muovinen "flip-off" -kansi.

Pakkaukset: 5 x 10 ml (250 mg), 5 x 20 ml (500 mg), 1 x 40 ml (1 g).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

19. 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Aciclovir Pfizer -valmiste ei sisällä säilytysainetta. Tämän vuoksi laimennus on tehtävä juuri ennen käyttöä täysin aseptisissa olosuhteissa ja kaikki käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuoksen säilyttämistä kylmässä ei suositella, koska se voi aiheuttaa lääkeaineen kiteytymistä.

Aikuisille suositellaan käytettäväksi infuusiopusseja, jotka sisältävät 100 ml infuusionestettä, vaikka asikloviirin pitoisuudeksi tulisikin näin huomattavasti alle 5 mg/ml. Yhtä 100 ml infuusiopussia voidaan siis käyttää mille tahansa 250–500 mg suuruiselle asikloviiriannokselle. Kahta pussia on käytettävä annoksen ollessa 500–1000 mg.

Valmiin asikloviiri-infuusioliuoksen pitoisuus ei saa olla yli 5 mg/ml (0,5 % w/v). Kun Aciclovir Pfizer -valmiste on lisätty infuusioliuokseen, laimennuksesta on ravisteltava, jotta liuos sekoittuu kunnolla.

Lapsia ja vastasyntyneitä hoidettaessa on infuusion tilavuus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämän vuoksi suositellaan seuraavaa menettelyä: 4 ml liuosta (100 mg asikloviiria) lisätään 20 ml:aan infuusionestettä.

Kun Aciclovir Pfizer 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmiste laimennetaan suositusten mukaisesti, sen tiedetään olevan yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- Natriumkloridi 0,9 % w/v;
- Natriumkloridi (0,18 % w/v) ja glukoosi (4 % w/v);
- Natriumkloridi (0,9 % w/v) ja glukoosi (5 % w/v);
- Natriumkloridi (0,45 % w/v) ja glukoosi (2,5 % w/v);
- Yhdistetty natriumlaktaatti infuusioliuos (Hartmannin liuos).

Kun Aciclovir Pfizer -valmiste laimennetaan yllä olevien ohjeiden mukaisesti, asikloviiripitoisuus ei ylitä 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Aciclovir Pfizer -valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Jos liuoksessa on selvää sakkaa tai siinä havaitaan kiteytymistä ennen infuusiota tai sen aikana, liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13779

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2021