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)*

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml liuosta sisältää 2,67 mg natriumia (noin 0,116 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- vakavan, alkuvaiheessa olevan genitaaliherpeksen hoitoon potilaille, joilla on normaali tai heikentynyt immuunivaste.
- immuunivajavaisten potilaiden *Herpes simplex* -infektioiden ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.
- *Varicella zoster* -infektioiden hoitoon.
- herpesenkefaliitin hoitoon.
- vastasyntyneiden tai korkeintaan 3 kuukauden ikäisten vauvojen *Herpes simplex* -infektioiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aciclovir Pfizer -hoitokuurin pituus on yleensä 5 vuorokautta, mutta hoidon kestoa 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.

<u>Aikuiset potilaat:</u>

Herpes simplex -potilaille (paitsi herpesenkefaliitti) tai *Varicella zoster* -infektiopotilaille, joiden immuunivaste on normaali, 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 herpesenkefaliitti, 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). Annoksen pienentämistä on siksi harkittava ylipainoisille potilaille, etenkin jos kyseessä on munuaisten vajaatoimintaa sairastava tai iäkäs potilas.

Pediatriset potilaat:

Vastasyntyneet ja korkeintaan 3 kuukauden ikäiset lapset:
Aciclovir Pfizer -valmisteen annostus vastasyntyneille ja korkeintaan 3 kuukauden ikäisille lapsille lasketaan painon mukaan.

Lapsille, joilla on tai epäillään olevan neonataaliherpesinfektio, Aciclovir Pfizer -valmistetta annetaan 20 mg painokiloa kohti 8 tunnin välein. Hoitojakso on 21 vuorokautta levinneiden ja keskushermoston sairauksien yhteydessä ja 14 vuorokautta iho- ja limakalvosairauksien hoidossa.

Lapset, joiden ikä on 3 kk – 12 vuotta:
3 kuukaudesta 12 vuoteen asti Aciclovir Pfizer -annos lasketaan lapsen kehon pinta-alan perusteella.

Lasten *Herpes simplex* -potilaille (paitsi herpesenkefaliitti) tai *Varizella zoster* -infektiopotilaille, joiden immuunivaste on normaali, on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 250 mg/m^2 (potilaan kehon pinta-alan neliömetri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Immuunivajavaisten lasten *Varicella zoster* -infektioita tai lasten herpesenkefaliittia hoidettaessa potilaalle on annettava Aciclovir Pfizer -valmistetta 500 mg/m^2 (potilaan kehon pinta-alan neliömetri) 8 tunnin välein, jos munuaistoiminta on normaali.

Vastasyntyneet ja lapset, joilla on munuaisten vajaatoiminta:
Vastasyntyneille ja lapsille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, annokset on määriteltävä vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).

Iäkkäät potilaat:
Iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon ja annostusta on muutettava vastaavasti (ks. kohta Annostus munuaisten vajaatoiminnassa).
Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:
Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Aciclovir Pfizer -valmistetta potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä lääkeaine erittyy munuaisten kautta. 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 m^2. Annostusta suositellaan muutettavaksi seuraavasti:

Annostuksen muuttaminen - aikuiset ja nuoret:

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

Annostuksen muuttaminen - vastasyntyneet ja alle 13-vuotiaat lapset:

Kreatiniinipuhdistuma	**Annostus**
25–50 ml/min/1,73 m^2	Edellä suositeltu annos (250–500 mg/m² tai 20 mg/kg) annetaan 12 tunnin välein.
10–25 ml/min/1,73 m^2	Edellä suositeltu annos (250–500 mg/m² tai 20 mg/kg) annetaan 24 tunnin välein.
0 (anuria) – 10 ml/min/1,73 m^2	Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) edellä suositeltu annos (250–500 mg/m² tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein. Hemodialyysipotilailla edellä suositeltu annos (250–500 mg/m² tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava 24 tunnin välein ja dialyysin jälkeen.

Antotapa

Tarvittava Aciclovir Pfizer -annos on annettava hitaana, tunnin ajan kestävänä 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.

4.3 Vasta-aiheet

Aciclovir Pfizer -valmistetta ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä asikloviirille tai valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 munuaistiehyeisiin 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 kestävänä infuusiona, jotta vältetään munuaistiehyeiden 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, jotta asikloviirin kertyminen elimistöön voidaan välttää (ks. kohta 4.2 Annostus munuaisten vajaatoiminnassa). Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, joten tälle potilasryhmälle annettavan annoksen muuttamista tulee harkita. Suuria Aciclovir Pfizer -annoksia saavien potilaiden (esim. herpesenkefaliitin hoidossa) munuaisten toimintaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti etenkin, jos potilaat ovat kuivuneita tai heillä on munuaisten vajaatoimintaa.

Asikloviiria on käytettävä varoen, jos potilaalla on jokin neurologinen häiriö. 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 sellaisten viruskantojen valikoitumisen, joiden herkkyys asikloviirille on alentunut. Nämä kannat eivät välttämättä reagoi enää asikloviirihoidolle (ks. kohta 5.1).

Valmisteen apuaineet
Tämä lääkevalmiste sisältää 2,67 mg/ml (0,116 mmol/ml) natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Muut varoitukset ja varotoimet
Myyntipäällysmerkinnöissä tulee olla seuraavat tiedot:
Annetaan vain iv-infuusiona.
Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Säilytä alle 25 °C.
Valmista käyttökuntoon välittömästi ennen käyttöä.
Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisella erittymisellä munuaistiehyiden kautta. Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet, jotka myös poistuvat elimistöstä tätä kautta, voivat lisätä asikloviirin pitoisuutta plasmassa. Probenesidi ja simetidiini suurentavat tällä mekanismilla asikloviirin AUC:tä ja pienentävät sen munuaispuhdistumaa. Näissä tapauksissa asikloviiriannoksen muuttamista ei pidetä kuitenkaan välttämättömänä, koska asikloviirin terapeuttinen leveys on laaja.

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 immunosupressiivinen 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 alentuntui 30 %.

Varovaisuutta on noudatettava (mukaan lukien munuaisten toiminnan tarkkailu), jos Aciclovir Pfizer–valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat jollain muulla tavalla munuaisten fysiologiaan (esim. siklosporiini, takrolimuusi), koska niillä voi olla vaikutusta asikloviirin

munuaistoksisuuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Asikloviirin käytöstä raskausaikana on vain vähän kokemuksia. Asikloviirin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Rekisteri ei osoita synnynnäisten epämuodostumien määrän lisääntymistä asikloviirille altistuneilla verrattuna normaaliin väestöön eikä synnynnäisissä epämuodostumissa ollut mitään erityistä tai tyypillistä piirrettä, joka viittaisi yhteiseen aiheuttajaan. Systeemisesti annettu asikloviiri ei kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisia vaikutuksia kaneille, rotille eikä hiirille. Ei-standardoidussa testissä rotilla havaittiin sikiön epämuodostumia, mutta vain emolle toksisilla suurilla subkutaanisilla annoksilla. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Varovaisuutta on siksi noudatettava ja hoidon mahdolliset hyödyt punnittava mahdollisia riskejä vastaan. Lisääntymistoksisuutta selvittävien tutkimusten tulokset on kuvattu kohdassa 5.3.

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

Hedelmällisyys
Asikloviirin vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Tutkimuksessa, jossa asikloviiria annettiin yhden gramman vuorokausiannokseen asti suun kautta kuuden kuukauden ajan 20 miespotilaalle, joilla siittiöiden lukumäärä siemennesteessä oli normaali, asikloviirilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Aciclovir Pfizer -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Lääkeaineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.
Potilaan kliininen tila ja Aciclovir Pfizer -valmisteen haittavaikutusprofiili on kuitenkin otettava huomioon harkittaessa potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ≥ 1/10, yleinen ≥ 1/100, < 1/10, melko harvinainen ≥1/1 000, < 1/100, harvinainen ≥1/10 000, < 1/1 000, hyvin harvinainen < 1/10 000. Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinluokka	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Veri ja imukudos			veriarvojen aleneminen (anemia, trombosytopenia, leukopenia)		neutropenia
Immuuni-					anafylaksia

järjestelmä					
Psyykkiset haitat ja hermosto					päänsärky, heitehuimaus, agitaatio, sekavuus, vapina, haparointi, dysartria, aistiharhat, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma. Nämä haitat ovat yleensä ohimeneviä ja niitä on tavallisesti raportoitu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).
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 kudos		pruritus, urtikaria, ihottumia (myös valoyliherkkyys)			angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet		veren urea- ja kreatiniinitason nousu*			munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio+ ja munuaiskipu, johon saattaa liittyä kristalluriaa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					väsymys, kuume, paikalliset tulehdusreaktiot. Ihon rikkoutumiseen johtaneita vakavia paikallisia tulehdusreaktioita on joskus havaittu, kun asikloviiria on tahattomasti infusoitu ekstrasellulaarisiin kudoksiin.

* Nopean veren urea- ja kreatiniinitason nousun uskotaan liittyvän korkeimpiin plasman asikloviiri-pitoisuuksiin ja potilaan nesteytystasoon. Tämän välttämiseksi lääkettä ei tule antaa bolusinjektiona vaan hitaana, tunnin kestävänä infuusiona.
+ Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaisten vajaatoiminta menee yleensä ohi nopeasti, kun potilas saadaan nesteytetyksi ja/tai lääkeannosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Joissain harvoissa tapauksissa tämä saattaa kuitenkin johtaa akuuttiin munuaisvaurioon.

<u>Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys ei ole tiedossa:</u>

<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>:
Kun Aciclovir Pfizer -valmistetta on vahingossa päässyt suonen ulkopuoliseen kudokseen, tämä on johtanut paikalliseen nekroosiin ja tulehdukseen. Voimakkaita paikallisia tulehdusreaktioita tai laskimotulehdusta on ilmennyt injektiokohdassa aiheuttaen joskus ihovaurioita. Näitä paikallisia vaikutuksia ilmenee useammin asikloviirin päästessä vahingossa suonen ulkopuoliseen kudokseen.

<u>Suurten annosten yhteydessä on raportoitu janoisuutta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet asikloviirihoitoa</u>.

Psyykkiset haitat ja hermosto:
Letargia, parestesiat ja ohimenevät psyykkiset vaikutukset

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

potilailla, ovat:

Iho ja ihonalainen kudos:
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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus ja yliannostuksen hoito:
Asikloviirin suonensisäinen yliannostus on johtanut seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyppiarvojen nousuun ja edelleen munuaisvaurioonn. Yliannostuksen yhteydessä on kuvattu neurologisia oireita kuten sekavuutta, hallusinaatioita, levottomuutta, kouristuksia ja koomaa. Potilaan riittävä nesteytys on erittäin tärkeää. Siten pienennetään kiteiden muodostumisriskiä virtsaan. Potilaita tulee tarkkailla toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Asikloviiri voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä, joten sen käyttöä yliannostuksen hoidossa voidaan harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB01

Vaikutustapa: Asikloviiri on synteettinen, asyklinen puriininukleosidianalogi, jolla on *in vitro* ja *in vivo* estävä vaikutus ihmisen herpesviruksia (HHV) vastaan, mukaan lukien *Herpes simplex* -virustyypit 1 ja 2 (HSV-1, HSV-2) ja *Varicella zoster* -virus (VZV), Epstein Barr -virus (EBV) ja sytomegalovirus (CMV). Soluviljelmissä asikloviirilla on tehokkain antiviraalinen vaikutus HSV-1-virusta ja heikkenevässä tehojärjestyksessä HSV-2-, VZV-, EBV- ja CMV-viruksia vastaan.

Asikloviirin estovaikutus HSV-1-, HSV-2-, VZV- ja EBV-virushoidossa on erittäin selektiivinen. Normaalien, infektoitumattomien solujen tymidiinikinaasi-entsyymi (TK) ei käytä asikloviiria

tehokkaasti substraattina, minkä vuoksi aineen toksisuus nisäkkäiden isäntäsoluille on vähäistä. HSV-, VZV- ja EBV-virusten koodaama TK muuntaa asikloviirin kuitenkin nukleosidianalogia vastaavaksi asikloviirimonofosfaatiksi, joka muuntuu edelleen difosfaatiksi ja lopuksi trifosfaatiksi soluentsyymien vaikutuksesta. Asikloviirin on fosforyloiduttava aktiiviseksi asikloviiritrifosfaatiksi, jotta siitä tulisi aktiivinen viruksia vastaan. Asikloviiritrifosfaatti on herpekselle ominaisen DNA-polymeraasin estäjä ja substraatti, mikä estää viruksen DNA-synteesin jatkumisen.

5.2 Farmakokinetiikka

Asikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa potilaan saatua Aciclovir Pfizer -valmistetta on aikuisilla noin 3 tuntia. Asikloviiri jakautuu kudoksiin ja kehon nesteisiin laajasti. Arviolta 75–80 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Asikloviirin munuaispuhdistuma on merkittävästi suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa siihen, että se erittyy sekä munuaistiehyiden että kerässuodatuksen kautta. Asikloviirin merkittävin metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguaniini, jonka osuus virtsaan erittyvästä annoksesta on 10–15 %.

Aikuisilla keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss\ max}$) yhden tunnin kestäneen infuusion jälkeen ja pienin pitoisuus ($C_{ss\ min}$) 7 tuntia myöhemmin olivat seuraavat:

Annos	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
$C_{ss\ max}$: mikromol/l (mikrog/ml)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)	105 (23,6)
$C_{ss\ min}$, 7 tunnin jälkeen, mikromol/l (mikrog/ml)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)	8,8 (2,0)

Yli 1-vuotiailla lapsilla todettiin vastaavat huippupitoisuudet ($C_{ss\ max}$) ja minimipitoisuudet ($C_{ss\ min}$) käytettäessä 250 mg/m² annoksen sijasta annosta 5 mg/kg ja 500 mg/m² annoksen sijasta annosta 10 mg/kg.

Vastasyntyneillä (0-3 kk), joita hoidettiin 8 tunnin välein annetuilla tunnin kestävillä 10 mg/kg infuusioannoksilla, $C_{ss\ max}$-pitoisuus oli 61,2 mikromol/l (13,8 mikrog/ml) ja $C_{ss\ min}$-pitoisuus 10,1 mikromol/l (2,3 mikrog/ml). Kun erilliselle vastasyntyneiden ryhmälle annettiin asikloviiria 15 mg/kg joka kahdeksas tunti, havaittiin C_{max} -pitoisuuden (83,5 mikromol/l, 18,8 mikrog/ml) ja C_{min} -pitoisuuden (14,1 mikromol/l, 3,2 mikrog/ml) kasvavan likimäärin annoksen mukaan.

Vastasyntyneillä terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 4 tuntia. Iäkkäillä kokonaispuhdistuma laskee iän myötä ja siihen liittyy kreatiniinipuhdistuman vähentyminen, vaikka terminaalinen puoliintumisaika plasmassa muuttuu vain vähän.

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, puoliintumisaika plasmassa kohoaa ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 20 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 iv-asikloviiriannoksia todellisen kehonpainon mukaan, havaittiin yhdenmukaisesti ryhmien välisen painoeron kanssa, että asikloviiripitoisuus plasmassa oli noin kaksinkertainen normaalipainoisiin potilaisiin (n=5) verrattuna.

Asikloviirin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 50 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (9–33 %), eikä interaktioita, joihin liittyy syrjäyttämistä sitoutumiskohdissa, odoteta esiintyvän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuus
Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa asikloviirin ei havaittu olevan karsinogeeninen.

Teratogeenisuus
Systeemisesti annettu asikloviiri ei kansainvälisesti hyväksytyissä standarditesteissä aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisia vaikutuksia kaneille, rotille eikä hiirille. Eläinkokeiden perusteella suuriannoksinen asikloviiri on sytotoksinen.

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

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

Aciclovir Pfizer -valmisteen vaikutuksista ihmisen lisääntymiskykyyn ei ole kokemuksia. Asikloviiritablettien ei ole todettu vaikuttavan ihmisellä siittiöiden määrään, morfologiaan tai liikkuvuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lopputuotteen valmistuksessa pH-säätöön käytetään natriumhydroksidia ja/tai suolahappoa.

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, piperasilliininatrium/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.

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 laimennetun valmisteen säilytys (aika ja lämpötila) käyttäjän vastuulla. Kun laimennus on tehty validoiduissa aseptisissa olosuhteissa, laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia huoneenlämmössä, alle 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

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

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).

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 käytettäviksi 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, laimennusseosta 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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland 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

20.9.2019