

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zovirax 40 mg/ml oraalisuspensio

Zovirax 80 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra oraalisuspensiota sisältää asikloviiria joko 40 mg/ml tai 80 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää sorbitolia 315 mg, metyyliiparahydroksibentsoattia 1 mg ja propyyliiparahydroksibentsoattia 0,2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

40 mg/ml: valkoinen, banaaninmakuinen.

80 mg/ml: valkoinen, appelsiininmakuinen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -viruksen aiheuttamat ihon ja limakalvojen tulehdukset, myös genitaalierpeksen primaari-infektiot ja residivit (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 (varicella) hoito lapsilla ja aikuisilla, joille taudin katsotaan olevan vaarallinen esimerkiksi muun sairauden vuoksi.

Herpes simplex- ja herpes zoster- sekä sytomegalovirusinfektioiden profylaksia luuytimensiirtopotilaille. (ks. Zovirax infuusiokuiva-aine).

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

Yhteenveto normaali immuunivasteen potilaiden annostuksesta: (ks. yksityiskohtaisemmin alla)

Aikuiset:

Käyttöaihe:	Annostus:
HSV-infekt. hoito	1 x 200 mg x 5 x 5 vrk
HSV-infekt. estohoito	1 x 400 mg x 2
VZV-infekt.	1 x 800 mg x 5 x 7 vrk

Lapset 3 kk–2 v:

HSV-infekt. hoito 2,5 ml 40 mg/ml oraalisuspensio x 5 x 5 vrk

Lapset yli 2 v:

HSV-infekt. hoito 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensio x 5 x 5 vrk
tai 1 x 200 mg x 5 x 5 vrk

Herpes simplex -infektioiden hoito

Aikuiset: Yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) viidesti päivässä mahdollisimman tasaisin aikavälein (noin joka 4. tunti, kun jätetään yöksi muuten 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, residiviivissä ensimmäisten infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai heti rakkuloiden ilmaannuttua.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Herpes simplex -infektioiden hoidossa potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Pediatriset potilaat

Herpes simplex -infektioiden hoidossa yli 2-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos ja alle 2-vuotiaille lapsille voidaan antaa puolet aikuisten annoksesta.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

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 neljästi vuorokaudessa noin kuuden tunnin välein. Monilla potilailla voidaan uusintainfektio vaivattomammin estää antamalla yksi 400 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Annostusta voidaan mahdollisesti vähentää 600 mg:aan vuorokaudessa (200 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein, tai jopa kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein) hoitotuloksen siitä kärsimättä. Annoksella 800 mg/vrk saattaa joillakin potilailla esiintyä uusintainfektioita.

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

Potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin

välein annettuna.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Herpes simplex -infektioiden estohoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste

Aikuiset: Yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi 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 neljästi vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti kannattaa harkita i.v.-antoa. Zoviraxin profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. HSV-infektioiden hoidossa ja profylaksiassa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) joka 12. tunti. Vaikeasta munuaisten toiminnan vajavuudesta 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.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Voimakkaasti immunosuppressoitujen potilaiden hoito:

800 mg neljästi vuorokaudessa, noin 6 tunnin välein. Luuytimensiirtopotilailla oraalista lääkitystä edeltää yleensä n. kuukauden mittainen Zoviraxin i.v.-anto (ks. Zovirax infuusiokuiva-aine). 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.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein annettuna. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kahdesti vuorokaudessa joka 12. tunti.

Pediatriset potilaat: Rajallisen tiedon perusteella vaikuttaa siltä, että yli kaksivuotiaille voimakkaasti immunosuppressoituihin lapsille voidaan antaa aikuisten annos.

Iäkkäät potilaat: Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä

Vyöruusun ja vesirokon hoito

Aikuiset: Yksi 800 mg:n tabletti (tai 10 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) viidesti vuorokaudessa noin neljän tunnin välein, kun yöksi muuten osuva annos jätetään ottamatta. Hoidon on jatkettava seitsemän vuorokautta. Vahvasti immunosuppressoitujen potilaiden kohdalla (esim. luuydinsiirron jälkeen) tai potilaille, joilla on suoliston imeytymishäiriöitä, on syytä harkita i.v.-lääkitystä. Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista infektion puhkeamisen jälkeen. Hoito johtaa parempiin tuloksiin, jos se aloitetaan mahdollisimman nopeasti iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt keskivaikeasti (glomerulussuodosnopeus 10–25 ml/min), suositellaan annostusta 800 mg kolmesti vuorokaudessa noin 8 tunnin välein annettuna. Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (glomerulussuodosnopeus alle 10 ml/min), suositellaan annostuksen pienentämistä 800 mg:aan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein annettuna.

Pediatriset potilaat

Vesirokon hoitoon:

ylä 6 -vuotiaille lapsille: yksi 800 mg:n tabletti (tai 10 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa,

2–6-vuotiaille lapsille: yksi 400 mg:n tabletti (tai 5 ml 80 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa.

alle 2-vuotiaille lapsille: yksi 200 mg:n tabletti (tai 5 ml 40 mg/ml oraalisuspensiota) neljästi vuorokaudessa.

Annostus voidaan myös laskea 20 mg/kg:aan (annos ei tällöin kuitenkaan saa ylittää 800 mg) neljästi vuorokaudessa. Hoitoaika on viisi vuorokautta.

Iäkkäät potilaat: Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Potilailla, jotka saavat suuria oraalisia annoksia asikloviiria, on pidettävä huoli riittävästä nesteytyksestä.

Zovirax ei sovi vesirokon profylaksiaan terveille henkilöille.

Antotapa

Suun kautta.

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 tai laskimoon, saavat riittävästi nestettä.

Muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

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

Asikloviiri eliminoiduu munuaisten kautta ja sen tähden potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on annosta pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta yleensä heikkenee ja tarvetta annoksen pienentämiseen pitää sen vuoksi harkita näillä potilailla. Sekä iäkkäät potilaat että potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat lisääntyneessä riskissä saada neurologisia haittavaikutuksia. Merkkejä neurologisista vaikutuksista on seurattava huolella. Raportoiduista tapauksista nämä reaktiot olivat yleensä korjaantuvia, 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. Asikloviirihoiton jatkaminen ei ehkä tehoa näihin viruskantoihin (ks. kohta 5.1).

Yksi millilitra Zovirax-oraalisuspensiota sisältää sorbitolia 315 mg. Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Tämä lääkevalmiste ei sovi potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Zovirax-oraalisuspensio sisältää propyyli parahydroksibentsoaattia ja metyyli parahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri eliminoiduu pääosin muuttumattomana virtsaan aktiivisella tubulussekreetiolla. 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.

Samaten asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC:eiden kasvua on havaittu, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Viidelle miehelle tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa samanaikainen asikloviirihoito suurensi teofylliinin kokonaisannoksen AUC:tä noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuus on suositeltavaa mitata samanaikaisessa asikloviirihoitossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Zoviraxin eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu valmisteen markkinoilletulon jälkeen rekisteriksi. Rekisteri ei osoita asikloviiria saaneilla naisilla muuta väestöä enempää vammaisina syntyneitä, eivätkä havaitut vammaisuudet olleet keskenään samanlaisia tai noudattaneet mitään mallia, joka viittaisi yhteiseen syyhyn. Kansainvälisesti hyväksytyissä vakiotesteissä asikloviirin systeeminen anto ei aiheuttanut kaniineille, rotille eikä hiirille alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Rotille tehdyssä vakioimattomassa testissä todettiin sikiön poikkeavuuksia mutta vain niin suurten ihonalaisten annosten jälkeen, että ne olivat myös emolle toksisia. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Imetys

Suun kautta annetun annostuksen 200 mg asikloviiria x 5/vrk jälkeen äidinmaidosta on mitattu 0,6–4,1-kertaisia asikloviiripitoisuuksia verrattuna pitoisuuksiin plasmassa. Nämä pitoisuudet altistaisivat lapsen korkeimmillaan 0,3 mg/kg/vrk:n asikloviiriannoksille. Tästä syystä Zoviraxia on syytä antaa varoen imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Katso kohta 5.2, Kliiniset tutkimukset.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan kliininen tila ja Zoviraxin haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon harkitessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

Tutkimuksia asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lisäksi vaikuttavan aineen farmakologian perusteella ei voida ennustaa haitallista vaikutusta näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt yleisyydet haittatapahtumille ovat arvioita. Useimmille tapahtumille kelvollista tietoa ei ollut saatavissa 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 $< 1/10\ 000$.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: anemia, leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: päänsärky, huimaus

Hyvin harvinainen: agitaatio, sekavuus, vapina, ataksia, dysartria, hallusinaatiot, psykoottiset oireet, kouristukset, uneliaisuus, enkefalopatia, kooma.

Yllä mainitut haitat ovat yleensä korjaantuvia ja tavallisesti raportoitu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappi

Harvinainen: ohimenevää bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen nousua

Hyvin harvinainen: hepatiitti, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: pruritus, ihottumia (myös valoyliherkkyys)

Melko harvinainen: urtikaria, kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö

Kiihtynyt laaja-alainen hiustenlähtö liittyy moniin tauteihin ja lääkkeisiin, yhteys asikloviirihoitoon on epävarma.

Harvinainen: angioedeema

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: veren urean ja kreatiniinin lisääntyminen

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten toiminnanvajaumus, munuaiskipu

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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

Yliannostuksen oireet

Asikloviiri imeytyy ruoansulatuskanavasta vain osittain. Potilaat ovat ottaneet jopa 20 g:n kerta-annoksia, yleensä ilman toksisia vaikutuksia. Potilailla, jotka ovat toistuvasti usean päivän ajan ottaneet vahingossa yliannoksia asikloviiria suun kautta, on ollut maha- suolikanavan vaikutuksia (kuten pahoinvointia ja oksentelua) ja neurologisia oireita (päänsärkyä ja sekavuutta).

Suonensisäisesti annetut yliannokset asikloviiria ovat johtaneet seerumiin kreatiniiniarvojen ja veren urean typpipitoisuuden nousuun ja tästä seuraten munuaisten toiminnanvajakseen. Suonensisäisiin yliannoksiin on liittynyt neurologisia vaikutuksia, mm. sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa.

Yliannosten hoito

Yliannoksen saaneita on seurattava tarkkaan toksisten vaikutusten havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, ja sitä voidaan käyttää hoitona, 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 herpeskelle ominaisen tymidiinikinaasin läsnäoloa. Asikloviiritrifosfaatti toimii herpeskseen DNA-polymeraasin estäjänä ja substraattina estäen viruksen DNA-synteesin, vaikuttamatta kuitenkaan normaalien solujen toimintaan.

Vyöruusun hoitotutkimukset ovat osoittaneet, että Zovirax-hoito vähentää vyöruusun akuutin vaiheen ihottumaa ja kipuja. Zovirax-hoito vähentää myös postherpeettisen neuralgian esiintyvyyttä ja kivun kestoa. Vesirokossa Zovirax-hoidon 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 steady state -huippupitoisuus plasmassa ($C_{ss \max}$) neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen on ollut 3 mikromol/l ja alin pitoisuus ($C_{ss \min}$) on ollut 1,6 mikromol/l. Vastaavat pitoisuudet 800 mg:n annoksen jälkeen ovat olleet 6,9 ja 3,5 mikromol/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 mikromol, 18,8 mikrog/ml) ja C_{\min} -arvon (14,1 mikromol, 3,2 mikrog/ml) kasvavan likimäärin annoksen mukaan.

Asikloviirin munuaispuhdistuma on huomattavasti kreatiniinin poistumaa suurempi, mikä viittaa siihen, että eliminoituminen tapahtuu paitsi glomerulusfiltraation myös tubulussekreetion kautta. Asikloviirin puoliintumisaika plasmassa on noin kolme tuntia munuaistoiminnan ollessa normaali. Asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti on 9-karboksimetoksimetyyliguaaniini, 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 poistuman vähenemiseen, kuitenkin terminaalinen puoliintumisaika ei juuri muutu. Asikloviirin ja tsidovudiinin samanaikainen anto HIV-potilaille ei ole aiheuttanut kummankaan farmakokinetikkaan mitattavia muutoksia. Mutageenisuutta ei havaittu yhdeksässä yhdestätoista tehdystä mikrobi- tai nisäkässolukokeesta. Vaikutus näkyi kahdessa nisäkässolukokeessa, mutta tällöin pitoisuudet olivat ainakin x kertaa suurempia kuin plasman lääkeainepitoisuudet ihmisellä (x riippuu antotavasta: 25-kertainen i.v. ja 150-kertainen oraalisen annon jälkeen).

Kliiniset tutkimukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Solujen muuntumista 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 tehdyssä tutkimuksessa oraalisesti annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardi-kokeissa systeemisesti annettu asikloviiri ei 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

Sorbitoli
Glyseroli
Mikrokiteinen selluloosa
Karmelloosinatrium
Metyyliparahydroksibentsoaatti
Propyyli parahydroksibentsoaatti
Vanilliini ja banaaniaromi (40 mg/ml)
Appelsiiniaromi (80 mg/ml)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

40 mg/ml oraalisuspensio: 125 ml:n lasipullo ja mittalusikka.
80 mg/ml oraalisuspensio: 100 ml:n lasipullo ja mittalusikka.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg/ml: 9463
80 mg/ml: 10762

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

40 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.4.1987

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

80 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.8.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2018