

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zovirax 250 mg ja 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kylmäkuivattu asikloviirinatrium vastaten asikloviiria 250 mg / 500 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Zovirax 250 mg: Sisältää noin 26 mg natriumia per injektiopullo

Zovirax 500 mg: Sisältää noin 53 mg natriumia per injektiopullo

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kuiva-aine on valkoista.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Herpes simplex -infektiot potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Herpes simplex -infektioiden profylaktinen hoito potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Vaikeat genitaalisherpeksen primaari-infektiot.

Herpes simplex -enkefaliitti.

Neonataalin herpes simplex -infektio.

Varicella zoster -viruksen aiheuttamat primaari- ja uusintainfektiot (vesirokko/vyöruusu) potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Varicella zoster -viruksen aiheuttamat vaikeat uusintainfektiot (vyöruusu) potilailla, joiden immuunivaste on normaali.

CMV-infektion profylaksia luuytimensiirtopotilailla.

*Käyttörajoitus.* Vain sairaalakäyttöön.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Antotapa

Zovirax annetaan hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

Zovirax voidaan myös antaa infuusiopumpun avulla 25 mg/ml sisältävänä kantaliuoksena laskimoon hitaasti, tunnin kuluessa. Hoitoaika on yleensä 5 päivää, hoidon pituus on kuitenkin harkittava potilaan tilan ja hoitovasteen perusteella. Zoviraxin profylaktisen käytön pituus määräytyy potilaan riskitilan keston mukaan.

Ylipainoisille potilaille Zovirax annetaan käyttäen normaalipainoisille aikuisille tarkoitettua annossuosittelusta mieluummin kuin todellista kehonpainoa.

## **Annostus munuaistoiminnan ollessa normaali**

### **Potilaat, joiden immuunivaste on heikentynyt**

*Herpes simplex -infektiot:* 5 mg/kg (pikkulapset ja lapset yli 3 kk: 250 mg/m<sup>2</sup>) joka 8. tunti.

*Varicella zoster -infektiot:* 10 mg/kg (pikkulapset ja lapset 3 kk–12 v: 500 mg/m<sup>2</sup>) joka 8. tunti.

*Luuytimensiirtopotilaiden CMV-infektion profylaksia:* 500 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kolmasti vuorokaudessa, n. 8 tunnin välein. Lääkitys suositellaan aloitettavaksi 5 vrk ennen luuytimensiirtoa, ja sen tulisi jatkua 30 vrk siirron jälkeen.

*Pediatriset potilaat:* Asikloviirin annos laskimoon infuusiona annettuna pikkulapsille ja 3 kk–12 vuotiaalle lapsille on laskettu kehon pinta-alan mukaan. Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että yli 2-vuotiaalle luuydinsiirron saaneille lapsille annostus CMV-infektion profylaksiassa on sama kuin aikuisille.

### **Potilaat, joiden immuunivaste on normaali**

*Herpes simplex- tai varicella zoster -infektiot:* 5 mg/kg (pikkulapset ja lapset vähintään 3 kk: 250 mg/m<sup>2</sup>) joka 8. tunti.

*Herpes simplex –enkefaliitti:* Annostus on sama sekä normaalin että heikentyneen immuunivasteen omaavilla potilailla. Hoitoaika on tavallisesti 10 vuorokautta.

Aikuiset 10 mg/kg joka 8. tunti, lapset 500 mg/m<sup>2</sup> joka 8. tunti, jos munuaistoiminta on normaali.

*Diagnosoitu tai epäilty neonataalinen herpes:* Asikloviirin annos laskimoon infuusiona annettuna vastasyntyneille on laskettu painon mukaan. Suositeltu annos vastasyntyneille on 20 mg/kg asikloviiria laskimoon annettuna joka kahdeksas tunti. Levinneiden ja keskushermoston sairauksien yhteydessä hoitoaika on 21 vuorokautta ja 14 vuorokautta, kun tauti rajoittuu iholle ja limakalvoille. Annosta tulisi muuttaa sopivaksi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

*Pikkulapset ja lapset, joiden munuaistoiminta on heikentynyt:* annosta tulisi muuttaa sopivaksi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

*Iäkkäät potilaat:* Vanhuksilla mahdollinen munuaistoiminnan heikentyminen tulee pitää mielessä, ja annosta on muutettava sen mukaisesti (ks. Munuaisten vajaatoiminta). Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

### **Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt**

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa asikloviiria laskimoon infuusiona potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Annoksen muuttaminen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, perustuu glomerulussuodosnopeuteen, joka ilmoitetaan ml/min yksikkönä aikuisilla ja nuorilla, sekä pikkulapsilla ja alle 13-vuotiailla ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Laskimoon annettavan asikloviirin annosta tulisi pienentää potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kuten taulukossa 1 tai 2 on esitetty).

*Lapset, joiden munuaistoiminta on heikentynyt:* Annosta tulisi muuttaa sopivaksi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. Taulukko 2 Annoksen muuttaminen vastasyntyneille, pikkulapsille ja lapsille).

Annoksen muuttamista ehdotetaan esim. seuraavan suosituksen mukaisesti:

**Taulukko 1:** Annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna aikuisille ja nuorille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt Herpes simplex – infektion hoitoon.

Glomerulussuodosnopeus (normaali 60–120 ml/min)	Annostus
25–50 ml/min	Suositteltu annos (5 tai 10 mg/kg) joka 12. tunti
10–25 ml/min	Suositteltu annos (5 tai 10 mg/kg) joka 24. tunti
0 (anureettinen) – 10 ml/min	Suositteltu annos (5 tai 10 mg/kg) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	Potilaille, jotka käyvät hemodialyysissä, suositeltu annos (5 tai 10 mg/kg) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti, sekä dialyysin jälkeen.

**Taulukko 2:** Annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna vastasyntyneille, pikkulapsille ja lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt Herpes simplex – infektion hoitoon.

Glomerulussuodosnopeus	Annostus
25–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) joka 12. tunti.
10–25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) joka 24. tunti.
0 (anureettinen) –10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	Potilaille, jotka käyvät hemodialyysissä, suositeltu annos (250 tai 500 mg/m <sup>2</sup> tai 20 mg/kg) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti, sekä dialyysin jälkeen.

Laskimoon annettavan asikloviirin annosta tulisi pienentää potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kuten taulukossa 3 aikuisille ja nuorille on esitetty ja kuten taulukossa 4 pikkulapsille ja lapsille on esitetty).

**Taulukko 3:** Annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna aikuisille ja nuorille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt CMV-infektion profylaksiaan.

Glomerulussuodosnopeus (normaali 60–120 ml/min)	Annostus
25–50 ml/min	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) joka 12. tunti
10–25 ml/min	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) joka 24. tunti
0 (anureettinen) – 10 ml/min	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	Potilaille, jotka käyvät hemodialyysissä, suositeltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti, sekä dialyysin jälkeen.

**Taulukko 4:** Annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna pikkulapsille ja lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt CMV-infektion profylaksiaan.

Glomerulussuodosnopeus (normaali 60–120 ml/min)	Annostus
25–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) joka 12. tunti
10–25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) joka 24. tunti
0 (anureettinen) – 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suositteltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	Potilaille, jotka käyvät hemodialyysissä, suositeltu annos (500 mg/m <sup>2</sup> ) on puolitettava ja annettava joka 24. tunti, sekä dialyysin jälkeen.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, valasikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava potilailla, jotka saavat suuria annoksia asikloviiria suun kautta tai laskimoon.

Laskimoon annettavat annokset tulisi antaa infuusiona yhden tunnin kuluessa, jotta vältetään asikloviirin sakkautumiselta munuaisiin; nopeita tai bolusinjektioita tulisi välttää.

Muiden nefrotoksisten lääkeaineiden käyttö lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Varovaisuutta on noudatettava, jos laskimoon annettavaa asikloviiria annetaan yhdessä muiden nefrotoksisten lääkeaineiden kanssa.

Lääkkeen pääseminen suonen ulkopuoliseen kudokseen voi aiheuttaa vakavia paikallisia reaktioita, jopa nekroosia. Käyttövalmiin Zovirax i.v.-liuoksen pH on noin 11,0, ja sitä ei saa nauttia oraalisesti.

Tämän lääkkeen molemmat vahvuudet sisältävät natriumia. Zovirax 250 mg sisältää natriumia 26 mg per injektiopullo, joka vastaa 1,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Zovirax 500 mg sisältää natriumia 53 mg per injektiopullo, joka vastaa 2,6 % WHO:n päivittäisestä suosituksesta.

Potilailla, jotka saavat korkeita Zovirax i.v. -annoksia (esim. herpes- enkefaliitin hoitoon) on pidettävä erityistä huolta munuaisten toiminnasta, varsinkin silloin, jos potilailla on nestehukkaa tai munuaisten toiminnan vajavuutta.

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

Asikloviiri eliminoituu 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).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Asikloviiri eliminoituu 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. Asikloviirin laajan terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta tai annoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Potilailla, jotka saavat suonensisäistä asikloviiria, on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti lääkkeitä, jotka kilpailevat asikloviirin kanssa eliminaatiosta, koska on mahdollista, että jommankumman tai molempien lääkkeiden tai niiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa nousevat. On havaittu asikloviirin ja mykofenolaattimofetiilin (elimensiirtopotilailla käytetty immunosuppressiivinen lääke) inaktiivisen metaboliitin AUC:eiden kasvua, kun lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti.

Jos suuren suonensisäisen asikloviiriannoksen kanssa annetaan samanaikaisesti litiumia, on seerumin litiumpitoisuutta seurattava tarkoin litiumtoksisuusriskin varalta.

Varovaisuutta on noudatettava ja munuaisfunktiota seurattava myös, jos suonensisäistä asikloviiria annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat jollain muulla tavalla munuaisten fysiologiaan (esim. siklosporiini, takrolimuusi).

Viidelle miehelle tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa samanaikainen asikloviirihoito lisäsi teofylliinin kokonaisannoksen AUC:tä noin 50 %. Plasman teofylliinipitoisuuksia 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 markkinoille tulon jälkeen eri valmistemuodoille raskauden aikana altistuneiden naisten raskauksien tuloksia on koottu rekisteriksi. Rekisteri ei osoita Zoviraxia 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

Laskimoon annettavaa asikloviiria käytetään tavallisesti sairaalahoidossa oleville potilaille, ja tieto vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei siten ole merkityksellistä. Tutkimuksia asikloviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 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**

*Melko harvinainen:* veriarvojen alenemista (anemia, trombosytopenia, leukopenia)

### **Immuunijärjestelmä**

*Hyvin harvinainen:* anafylaksia

### **Psyykkiset häiriöt**

*Hyvin harvinainen:* päänsärky, huimaus, 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).

## **Verisuonisto**

*Yleinen:* laskimotulehdus

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Hyvin harvinainen:* hengenahdistus

## **Ruoansulatuselimistö**

*Yleinen:* pahoinvointi, oksentelu

*Hyvin harvinainen:* ripuli, vatsakipu

## **Maksa ja sappi**

*Yleinen:* ohimenevää maksaentsyymiarvojen nousua

*Hyvin harvinainen:* ohimenevää bilirubiiniarvojen nousua, keltaisuus, hepatiitti

## **Iho ja ihonalainen kudosis**

*Yleinen:* pruritus, urtikaria, ihottumia (myös valoyliherkkyys)

*Hyvin harvinainen:* angioedeema

## **Munuaiset ja virtsatiet**

*Yleinen:* veren urean ja kreatiniinin lisääntyminen

Nopean veren urea- ja kreatiniinitason nousun uskotaan liittyvän plasman asikloviiri-huippupitoisuuksiin ja potilaan nesteytystasoon. Tämän välttämiseksi lääkettä ei tule antaa bolusinjektiona vaan hitaana, tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

*Hyvin harvinainen:* munuaistoiminnan heikkeneminen, akuutti munuaisten toiminnanvajaous, munuaiskipu

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaistoiminnan heikkeneminen menee yleensä ohi nopeasti, kun potilas saadaan nesteytetyksi ja/tai lääkemannosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Joissain harvoissa tapauksissa tämä saattaa kuitenkin johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan.

Munuaiskipu saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan.

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

*Hyvin harvinainen:* väsymys, kuume, paikalliset tulehdusreaktiot

Kun Zovirax i.v.:tä on vahingossa päässyt suonen ulkopuoliseen kudokseen, tämä on johtanut voimakkaaseen paikalliseen tulehdukseen ja ihovaurioihin.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet:*

Suonensisäisesti annetut yliannokset asikloviiria ovat johtaneet seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyypipitoisuuden nousuun ja tästä seuraten munuaisten toiminnanvajakukseen. Yliannokseen on liittynyt neurologisia vaikutuksia, mm. sekavuutta, hallusinaatioita, agitaatiota, kouristuksia ja koomaa.

### *Hoito:*

Potilaita on seurattava tarkasti toksisuuteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Hemodialyysi jouduttaa asikloviirin poistumista verestä merkittävästi, ja sitä voidaan käyttää oireisen yliannoksen hoitona.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AB01

Asikloviiri on emäksisiin liuoksiin hyvin liukeneva asyklinen nukleosidi. Sillä on *in vitro*- ja *in vivo*-estävä vaikutus ihmisen herpes -viruksia kohtaan: Herpes simplex -virus (HSV) 1 ja 2, varicella zoster -virus (VZV), Epstein Barr -virus (EBV) ja sytomegalovirus (CMV). Soluviljelmässä asikloviirilla on suurin antiviraalinen vaikutus HSV-1:tä kohtaan, tämän jälkeen herkkyysjärjestys on HSV-2, VZV, EBV ja CMV. Asikloviirin teho ei riitä CMV-infektion hoitoon, mutta korkeat i.v.-annokset Zoviraxia vähentävät CMV-infektion esiintyvyyttä sekä viivästyttävät infektion alkamista. Kun korkea-annoksista i.v. Zoviraxia jatketaan 6 kuukautta kestäväällä korkea-annoksisella oraalilla Zoviraxilla (ks. Zovirax, oraaliset valmistemuodot), myös kuolleisuus ja viremia vähenevät. Asikloviirin estävä vaikutus HSV-1-, HSV-2-, VZV- ja EBV-viruksia kohtaan on selektiivinen. Normaalin infektoitumattoman solun tymidiinikinaasientsyymi (TK) ei käytä asikloviiria tehokkaasti substraattinaan. Siksi toksisuus nisäkkään isäntäsoluja kohtaan on alhainen. HSV:n, VZV:n ja EBV:n tymidiinikinaasi muuttaa asikloviirin asikloviirimonofosfaatiksi, joka on nukleosidianalogi. Solun entsyymit muuntavat tämän edelleen trifosfaatiksi. Asikloviiritrifosfaatti vaikuttaa viruksen DNA- polymeraasiin ja estää viruksen DNA:n replikaation: sen asettuminen viruksen DNA-ketjuun lopettaa ketjunmuodostuksen ehkäisten näin herpesinfektioiden oireita.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Aikuisilla asikloviirin puoliintumisaika plasmassa i.v.-annon jälkeen on noin 2,9 tuntia. Suurin osa lääkkeestä erittyy muuttumattomana virtsaan. Asikloviirin erittyminen munuaisista on huomattavasti suurempaa kuin kreatiniinin poistuma, mikä osoittaa, että asikloviiri poistuu elimistöstä sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä munuaistehyistä.

9-karboksimetoksi-metyyliguaaniini on asikloviirin ainoa merkittävä metaboliitti, ja sitä on noin 10–15 % virtsaan erittyvästä annoksesta. Kun asikloviiria annetaan 1 gramman probenesidiannoksen jälkeen, puoliintumisaika pidentyy noin 18 %:lla ja AUC suurenee 40 %:lla. Aikuisilla ylimmät steady state -plasmakonsentraatiot ( $C_{ss \max}$ ) tunnin kestävän 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg ja 15 mg/kg infuusion jälkeen olivat 5,1 mikrog/ml, 9,8 mikrog/ml, 20,7 mikrog/ml ja 23,6 mikrog/ml. Vastaavat alimmat pitoisuudet ( $C_{ss \min}$ ) olivat 7 tuntia myöhemmin 0,5 mikrog/ml, 0,7 mikrog/ml, 2,3 mikrog/ml ja 2,0 mikrog/ml. Yli vuoden ikäisillä lapsilla saavutettiin vastaavat pitoisuudet  $C_{ss \max}$  ja  $C_{ss \min}$ , kun annos 5 mg/kg korvattiin annoksella 250 mg/m<sup>2</sup> ja 10 mg/kg annoksella 500 mg/m<sup>2</sup>. Vastasyntyneillä (0–3 kk), joille annettiin annos 10 mg/kg tunnin kestävänä infuusiona joka 8. tunti,  $C_{ss \max}$  oli 13,8 mikrog/ml ja  $C_{ss \min}$  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 likimäärin annoksen mukaan.

Puoliintumisaika plasmassa oli näillä potilailla 3,8 tuntia. Vanhuksilla kokonaispuhdistuma vähenee iän myötä liittyen kreatiniinin poistuman vähenemiseen, vaikka puoliintumisajassa on vain vähän muutosta. Potilailla, joilla oli krooninen munuaisten toiminnanvajausta, asikloviirin puoliintumisaika oli 19,5 tuntia. Hemodialyysissä asikloviirin keskimääräinen puoliintumisaika oli 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuudet laskivat noin 60 % dialyysin aikana. Asikloviiripitoisuus selkäydinnesteessä on noin 50 % pitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on matala (9–13 %), ja siksi ei ole odotettavissa interaktioita muiden lääkkeiden kanssa, jotka perustuisivat syrjäyttämiseen sitoutumispaikassa.

#### 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 terapeuttista annosta suurempi. Kahdella hiirisukupolvella tehdyssä tutkimuksessa oraalisesti annetun asikloviirin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

#### Teratogeenisuus

Kansainvälisesti hyväksytyissä standardikokeissa systeemisesti annettu asikloviiri ei ole aiheuttanut sikiötoksisia tai teratogeenisiä muutoksia kanilla, 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**

Natriumhydroksidi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

## 6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Käyttövalmis infuusioliuos säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C). Älä säilytä jääkaapissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

250 mg infuusiokuiva-aine: 5 injektiopulloa.

500 mg infuusiokuiva-aine: 5 injektiopulloa.

Kirkas lasipullo.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Infuusioliuoksen valmistaminen:* Liuota injektiopullon sisältö (250 mg 10 millilitraan ja 500 mg 20 millilitraan) injektioneesteisiin käytettävää vettä tai isotonista natriumkloridi-injektionestettä. Näin saadun kantaliuoksen asikloviiripitoisuus on 25 mg/ml. Kantaliuos on kirkas tai vähän opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos. Kantaliuosta ei voi säilyttää, se on heti laimennettava infuusioliuokseksi. Mahdollisesti yli jäävä kantaliuos on hävitettävä.

Zovirax i.v.n infuusionesteenä voidaan käyttää:

Natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %)

Natriumkloridia 4,5 mg/ml (0,45 %)

Natriumkloridia 4,5 mg/ml (0,45 %) ja glukoosia 25 mg/ml (2,5 %)

Sekoita yhdestä injektiopullost saatu kantaliuos, tai oikeaan annostukseen tarvittava osa siitä: 250 mg:sta saatu kantaliuos vähintään 40 millilitraan ja 500 mg:sta saatu kantaliuos vähintään 80 millilitraan huoneenlämpöistä infuusionestettä. Ravista liuosta infuusioliuoksen homogeenisuuden varmistamiseksi. Jos annos ylittää 500 mg, infuusionesteen määrän on vastaavasti ylitettävä 100 ml. Näin valmistetun infuusioliuoksen asikloviiripitoisuus on enintään 5 mg/ml. Jos infuusioliuos samenee tai kiteytyy ennen infuusiota tai sen aikana, liuos on hävitettävä. Koska valmiste ei sisällä antimikrobisäilöntäainetta, liuotus ja laimennus on tehtävä aseptisesti ja välittömästi ennen käyttöä. Yli jäävä liuos on hävitettävä.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8539

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.8.1983

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.5.2019