

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 28,03 mg natriumia per injektiopullo

Zovirax 500 mg: Sisältää noin 56,06 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 (paitsi Herpes – enkefaliitti): 5 mg/kg (pikkulapset ja lapset yli 3 kk: 10 mg/kg) joka 8. tunti.

Varicella zoster -infektiot: 10 mg/kg (pikkulapset ja lapset 3 kk–12 v: 20 mg/kg) joka 8. tunti.

Luuytimensiirtopotilaiden CMV-infektion profylaksia: 15 mg/kg 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-vuotiaille lapsille on laskettu kehon painon mukaan. Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että yli 2-vuotiaille luuytimensiirron saaneille lapsille annostus CMV-infektion profylaksia on sama kuin aikuisille.

Potilaat, joiden immuunivaste on normaali

Herpes simplex- tai varicella zoster –infektiot: 5 mg/kg (pikkulapset ja lapset vähintään 3 kk): 10 mg/kg) joka 8. tunti.

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

Aikuiset 10 mg/kg joka 8. tunti, lapset (pikkulapset ja lapset yli 3 kk) 20 mg/kg 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. Taulukko 2 Annoksen muuttaminen vastasyntyneille, pikkulapsille ja lapsille).

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 m².

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: Suositeltu annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna aikuisille ja nuorille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt Herpes simplex tai Varicella zoster – infektioiden hoitoon.

Glomerulussuodosnopeus (normaali 60–120 ml/min)	Annostus Herpes simplex- tai Varicella zoster-infektioissa	Annostus Herpes enkefaliitissa tai heikentyneen immuunivasteen omaavilla potilailla Varicella zoster-infektioissa
25–50 ml/min	5 mg/kg joka 12. tunti	10 mg/kg joka 12. tunti
10–25 ml/min	5 mg/kg joka 24. tunti	10 mg/kg joka 24. tunti
0 (anureettinen) – 10 ml/min	2,5 mg/kg joka 24. tunti.	5 mg/kg joka 24. tunti
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	2,5 mg/kg joka 24. tuntidialyysin jälkeen.	5 mg/kg joka 24. tunti dialyysin jälkeen.

Taulukko 2: Suositeltu annoksen muuttaminen asikloviiria laskimoon infuusiona annettuna vastasyntyneille, pikkulapsille ja lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt Herpes simplex tai Varicella zoster – infektioiden hoitoon.

Glomerulussuodosnopeus (ml/min/1,73 m ²)	Annostus Herpes simplex- tai Varicella zoster-infektioissa	Annostus Herpes enkefaliitissa tai immuunivajavuudesta kärsivillä potilailla Varicella zoster-infektioissa
25–50 ml/min	10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.	20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.
10–25 ml/min	5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.	10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.
0 (anureettinen) –10 ml/min	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.	5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.
Potilaat, jotka käyvät hemodialyysissä	2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa dialyysin jälkeen.	5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 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: Suositeltu 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	15 mg/kg joka 12. tunti.
10–25 ml/min	15 mg/kg joka 24. tunti.
0 (anureettinen) – 10 ml/min	7,5 mg/kg joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialysissä	7,5 mg/kg joka 24. tunti dialyysin jälkeen.

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

Glomerulussuodosnopeus (ml/min/1,73 m ²)	Annostus
25–50 ml/min	20 mg/kg joka 12. tunti.
10–25 ml/min	20 mg/kg joka 24. tunti.
0 (anureettinen) – 10 ml/min	10 mg/kg joka 24. tunti.
Potilaat, jotka käyvät hemodialysissä	10 mg/kg, joka 24. tunti dialyysin jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys 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.

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).

Zovirax 250 mg sisältää 28,03 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Zovirax 500 mg sisältää 56,06 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäissaannista aikuisille.

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. siklosporini, 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 koneidenkäyttökykyyn

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 kudος

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 toiminnanvajaumus, 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 vaikeaan paikalliseen tulehdukseen mikä saattaa johtaa ihovaurioihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Suonensisäisesti annetut yliannokset asikloviiria ovat johtaneet seerumin kreatiniiniarvojen ja veren ureatyyppipitoisuuden nousuun ja tästä seuraten munuaisten toiminnanvajaukseen. Yliannoksiin 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

ATC-koodi

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

Vaikutusmekanismi

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

Imeytyminen

Asikloviiri imeytyy epätäydellisesti ruoansulatuskanavasta. Keskimääräinen oraalinen hyötyosuus on 10–20 %. Paastotilassa keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) 0,4 mikrog/ml saavutetaan noin 1,6 tunnin kuluttua 200 mg:n annoksen jälkeen (oraalisuspensio tai kapseli). Keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa (C_{ssmax}) suurenee tasolle 0,7 mikrog/ml neljän tunnin välein annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. C_{ssmax} -pitoisuudet suurenevät vähemmän kuin suhteellisesti neljän tunnin välein annettujen 400 mg:n ja 800 mg:n annosten jälkeen, ja arvot ovat 1,2 mikrog/ml ja 1,8 mikrog/ml (5,3 and 8 mikromoolia).

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus on 26 l, mikä osoittaa asikloviirin jakautuvan kehon nesteisiin. Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annon jälkeen (Vd/F) on 2,3–17,8 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on melko vähäistä (9–33 %), ja siksi ei ole odotettavissa interaktioita muiden lääkkeiden kanssa, jotka perustuisivat syrjäyttämiseen sitoutumispaikassa. Asikloviirin pitoisuus selkäydinnesteessä on noin 50 % plasman vakaan tilan pitoisuudesta.

Biotransformaatio

Suurin osa asikloviirista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. 9-karboksimetoksi-metyyliiguanini

on asikloviirin ainoa tunnettu virtsaan erittyvä metaboliitti, ja sitä on noin 10–15 % virtsaan erittyvästä annoksesta.

Eliminaatio

Asikloviirin keskimääräinen systeeminen altistus ($AUC_{0-\infty}$) 200 mg:n annoksen jälkeen on 1,9–2,2 mikrog*h/ml. Aikuisilla terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oraalisen annon jälkeen on 2,8–4,1 tuntia. Asikloviirin munuaispuhdistuma ($CL_r = 14,3$ l/h) on huomattavasti suurempaa kuin kreatiniinin poistuma, mikä osoittaa, että asikloviiri poistuu elimistöstä sekä suodattamalla munuaiskeräisistä että erittymällä munuaistiehyistä. Koska asikloviirin puoliintumisaika ja kokonaispuhdistuma ovat riippuvaisia munuaistoiminnasta, annostusta on suositeltavaa muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilailla, joilla oli krooninen munuaisten toiminnanvaja, asikloviirin puoliintumisaika oli 19,5 tuntia. Hemodialyysissä asikloviirin keskimääräinen puoliintumisaika oli 5,7 tuntia. Plasman asikloviiripitoisuudet laskivat noin 60 % dialyysin aikana.

Vastasyntyneillä (0–3 kk), joille annettiin annos 10 mg/kg tunnin kestävä infuusiona joka 8. tunti, puoliintumisaika plasmassa oli 3,8 tuntia. Vanhuksilla kokonaispuhdistuma vähenee iän myötä liittyen kreatiniinin poistuman vähenemiseen, vaikka puoliintumisajassa on vain vähän muutosta.

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 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).

Käyttökuntoon saatetun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

250 mg infuusiokuiva-aine: 5 injektiopulloa.

500 mg infuusiokuiva-aine: 5 injektiopulloa.

Kirkas lasipullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuksen valmistaminen: Liuota injektiopullon sisältö (250 mg 10 millilitraan ja 500 mg 20 millilitraan) injektioneesteisiin käytettävää vettä tai isotonista natriumkloridi-injektionestettä. Näin saadun kantaliuksen asikloviiripitoisuus on 25 mg/ml. Kantaliuos on kirkas tai vähän opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos. Kantaliuosta ei voi säilyttää, se on heti laimennettava infuusioliukseksi. 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 injektiopullostsa 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 infuusioliuksen homogeenisuuden

varmistamiseksi. Jos annos ylittää 500 mg, infuusionesteen määrän on vastaavasti ylitettävä 100 ml.

Näin valmistetun infuusioliuksen 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

17.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zovirax 250 mg och 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Frystorkat aciklovirnatrium motsvarande 250 mg / 500 mg aciklovir.

Hjälpämne med känd effekt:

Zovirax 250 mg: Innehåller ca 28,03 mg natrium per injektionsflaska.

Zovirax 500 mg: Innehåller ca 56,06 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Herpes simplex -infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Profylaktisk behandling av herpes simplex -infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Svåra primära genitala herpes infektioner.

Herpes simplex encefalit.

Neonatal herpes simplex -infektion.

Primära och reinfektioner (vattkoppor/bältros) orsakade av varicella zoster -virus hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Svåra reinfektioner (bältros) orsakade av varicella zoster -virus hos patienter med normalt immunförsvar.

Profylax mot CMV-infektioner hos benmargstransplanterade patienter.

Användningsbegränsning. Endast för sjukhusbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Zovirax ges som en långsam intravenös infusion under loppet av en timme.

Zovirax kan också ges intravenöst som en 25 mg/ml stamlösning med hjälp av en infusionspump. Infusionen ska ske långsamt under loppet av en timme. Behandlingstiden är vanligtvis 5 dagar, men behandlingstiden ska övervägas baserat på patientens tillstånd och behandlingssvar. Längden av profylaktisk användning av Zovirax bestäms av varaktigheten av patientens risktillstånd.

Till överviktiga patienter ges Zovirax enligt dosrekommendation avsedd för vuxna med normal vikt hellre än enligt verklig kroppsvikt.

Dosering vid normal njurfunktion

Patienter med nedsatt immunförsvar

Herpes simplex -infektioner (utom Herpes encefalit): 5 mg/kg (spädbarn och barn över 3 mån: 10 mg/kg) var 8:e timme.

Varicella zoster -infektioner: 10 mg/kg (spädbarn och barn i åldern 3 mån–12 år: 20 mg/kg) var 8:e timme.

Profylax av CMV-infektioner hos benmärgstransplanterade patienter: 15 mg/kg intravenöst tre gånger per dygn, med ca 8 h mellanrum. Medicineringen rekommenderas att påbörjas 5 dygn före benmärgstransplantation och ska fortsättas 30 dygn efter transplantationen.

Pediatrik population: Dosen av intravenöst aciklovir hos spädbarn och barn i åldern 3 mån–12 år har beräknats enligt kroppsvikt. Baserat på begränsad information verkar det som att doseringen för profylax av CMV-infektion för barn äldre än 2 år är densamma som för vuxna.

Patienter med normalt immunförsvar

Herpes simplex- eller varicella zoster -infektioner: 5 mg/kg (spädbarn och barn över 3 mån: 10 mg/kg) var 8:e timme.

Herpes -encefalit: Doseringen är samma hos patienter med både normalt och nedsatt immunförsvar. Behandlingstiden är normalt 10 dygn. Vuxna 10 mg/kg var 8:e timme, barn (små barn och barn över 3 månader) 20 mg/kg var 8:e timme, om njurfunktionen är normal.

Diagnostiserad eller misstänkt neonatal herpes: Intravenös dos av aciklovir för nyfödda räknas enligt kroppsvikt. Rekommenderad aciklovirdos för nyfödda är 20 mg/kg intravenöst var 8:e timme. Vid utspridda infektioner och i samband med infektioner i centrala nervsystemet är behandlingstiden 21 dygn och 14 dygn när sjukdomen är begränsad till hud och slemhinnor. Dosen ska justeras enligt svårighetsgraden av njursvikt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se Nedsatt njurfunktion).

Spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion: Dosen ska justeras enligt svårighetsgraden av njursvikt (se Tabell 2 Dosjustering för nyfödda, spädbarn och barn).

Äldre: Risken för nedsatt njurfunktion hos äldre måste beaktas och dosen ska justeras därefter (se Nedsatt njurfunktion). Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid administrering av aciklovir intravenöst till patienter med nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering ska upprätthållas.

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion baseras på glomerulär filtrationshastighet, som anges i enheten ml/min för vuxna och ungdomar och i enheter om ml/min/1,73 m² för spädbarn och barn yngre än 13 år.

Dosen intravenöst aciklovir ska minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom visas i tabell 1 eller 2).

Barn med nedsatt njurfunktion: Dosen ska justeras enligt svårighetsgraden av njursvikt (se Tabell 2 Dosjustering för nyfödda, spädbarn och barn).

Dosjustering föreslås till exempel i enlighet med följande rekommendation:

Tabell 1: Rekommenderad dosjustering av aciklovir intravenös infusion hos vuxna och ungdomar med nedsatt njurfunktion för behandling av Herpes simplex eller Varicella zoster -infektion.

Glomerulär filtrationshastighet (normal 60–120 ml/min)	Dosering i Herpes simplex – eller Varicella zoster - infektioner	Dosering i Herpes encefalit eller patienter med nedsatt immunförsvar i Varicella zoster - infektioner
25–50 ml/min	5 mg/kg var 12:e timme	10 mg/kg var 24:e timme.
10–25 ml/min	5 mg/kg var 24:e timme	10 mg/kg var 24:e timme.
0 (anurisk) – 10 ml/min	2,5 mg/kg var 24:e timme.	5 mg/kg var 24:e timme.
Patienter som får hemodialys	2,5 mg/kg var 24:e timme efter dialys.	5 mg/kg var 24:e timme efter dialys.

Tabell 2: Rekommenderad dosjustering av aciklovir intravenös infusion hos nyfödda, spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion för behandling av Herpes simplex – och Varicella zoster-infektioner.

Glomerulär filtrationshastighet (ml/min/1,73 m ²)	Dosering i Herpes simplex eller Varicella zoster-infektioner	Dosering i Herpes encefalit eller patienter med nedsatt immunförsvar i Varicella zoster -infektioner
25–50 ml/min	10 mg/kg två gånger per dygn.	20 mg/kg två gånger per dygn
10–25 ml/min	5 mg/kg två gånger per dygn.	10 mg/kg två gånger per dygn
0 (anurisk) –10 ml/min	2,5 mg/kg två gånger per dygn.	5 mg/kg två gånger per dygn
Patienter som får hemodialys	2,5 mg/kg två gånger per dygn efter dialys.	5 mg/kg två gånger per dygn efter dialys.

Dosen intravenöst aciklovir ska minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (som visas i tabell 3 för vuxna och ungdomar och som visas i tabell 4 för små barn och barn).

Tabell 3: Rekommenderad dosjustering av aciklovir intravenös infusion hos vuxna och ungdomar med nedsatt njurfunktion vid profylax av CMV-infektion.

Glomerulär filtrationshastighet (normal 60–120 ml/min)	Dosering
25–50 ml/min	15 mg/kg var 12:e timme.
10–25 ml/min	15 mg/kg var 24:e timme.
0 (anurisk) – 10 ml/min	7,5 mg/kg var 24:e timme.
Patienter som får hemodialys	7,5 mg/kg var 24:e timme efter dialys.

Tabell 4: Rekommenderad dosjustering av aciklovir intravenös infusion hos spädbarn och barn med nedsatt njurfunktion vid profylax av CMV-infektion.

Glomerulär filtrationshastighet (ml/min/1,73 m ²)	Dosering
25–50 ml/min	20 mg/kg var 12:e timme.
10–25 ml/min	20 mg/kg var 24:e timme.
0 (anurisk) – 10 ml/min/	10 mg/kg var 24:e timme.
Patienter som får hemodialys	10 mg/kg var 24:e timme efter dialys.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Adekvat hydrering ska upprätthållas hos patienter som får aciklovir i höga doser peroralt eller intravenöst.

Intravenösa doser ska ges som infusion under en timme för att undvika utfällning av aciklovir i njurarna. Snabb injektion eller bolusinjektion ska undvikas.

Användning tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas om intravenöst aciklovir ges i kombination med andra nefrotoxiska läkemedel.

Att få läkemedlet i vävnaden utanför venen kan orsaka allvarliga lokala reaktioner, till och med nekros. Den färdiga Zovirax i.v. -lösningen har ett pH på cirka 11,0 och får inte intas peroralt. För patienter som får höga doser av Zovirax i.v. (t.ex. för behandling av herpesencefalit) måste särskild uppmärksamhet fästas vid njurfunktionen, särskilt om patienten är dehydrerad eller har nedsatt njurfunktion.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre:

Aciklovir elimineras via njurarna, och därför måste dosen minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Det är troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och därför ska behovet av dosminskning övervägas i denna patientgrupp. Hos både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för neurologiska biverkningar. Tecken på neurologiska effekter ska övervakas noggrant. I de fall som rapporterats, var dessa reaktioner i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Långvarig eller upprepade behandling med aciklovir hos patienter med svårt nedsatt immunförsvar kan resultera i ett urval av virusstammar med minskad känslighet för aciklovir. Fortsatt behandling med aciklovir kanske inte är effektiv mot dessa virusstammar (se avsnitt 5.1).

Zovirax 250 mg innehåller 28,03 mg per injektionsflaska, motsvarande 1,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Zovirax 500 mg innehåller 56,06 mg per injektionsflaska, motsvarande 2,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir elimineras primärt oförändrat i urinen genom aktiv tubulär sekretion. Andra läkemedel som administreras samtidigt och som konkurrerar om denna mekanism kan öka plasmakoncentration av aciklovir.

Probenecid och cimetidin ökar AUC av aciklovir genom denna mekanism och minskar renal clearance av aciklovir. Doser eller dosering är dock inte nödvändigt att justera eftersom aciklovir har ett brett terapeutiskt fönster.

Hos patienter som får aciklovir intravenöst krävs försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som konkurrerar med aciklovir om samma elimineringsmekanism, eftersom det finns risk för ökade plasmanivåer för det ena eller båda läkemedlen eller deras metaboliter. Ökad AUC för den inaktiva metaboliten av aciklovir och mykofenolatmofetil (immunsuppressivt läkemedel som används hos transplantationspatienter) har påvisats när läkemedlen har använts samtidigt.

Om litium administreras samtidigt med en hög dos av intravenöst aciklovir, ska serumkoncentrationerna av litium noggrant följas på grund av risken för litiumtoxicitet.

Försiktighet ska iakttas och njurfunktionen ska också övervakas om intravenöst aciklovir administreras samtidigt med läkemedel som påverkar njurarnas fysiologi på något annat sätt (t.ex. ciklosporin, takrolimus).

En experimentell studie på fem manliga personer visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin med ca 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas det att koncentrationen av teofyllin i plasma mäts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av aciklovir under graviditet ska övervägas endast om de potentiella fördelarna överväger eventuella okända risker.

Resultaten av graviditeter hos kvinnor som exponerats för olika formuleringar av Zovirax under graviditeten har sammanställts till ett register efter marknadsföring. Registret påvisar inte någon ökning av antalet födda barn med fosterskador för kvinnor som exponerats för Zovirax jämfört med befolkningen i övrigt. De observerade fosterskadorna liknade inte heller varandra och följde inte något mönster för fosterskador som kunde tyda på en gemensam orsak. I internationellt godkända standardtester orsakade systemisk administrering av aciklovir inte embryogena eller teratogena effekter på kaniner, råttor eller möss. I en icke-standardiserad studie upptäcktes avvikelser hos råttans foster, men först vid så höga subkutana doser som var toxiska också för modern. Den kliniska betydelsen för dessa observationer är okänd.

Amning

Efter perorala doser på 200 mg aciklovir 5 gånger dagligen har koncentrationer i bröstmjolk påvisats som varit 0,6 till 4,1 gånger motsvarande plasmanivåer. Med dessa nivåer finns risk för att barnet kan komma att exponeras för aciklovir koncentrationer upp till 0,3 mg/kg/dygn. Av denna anledning ska Zovirax administreras med försiktighet till ammande mödrar.

Fertilitet

Se avsnitt 5.2, Kliniska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Intravenöst administrerat aciklovir används i allmänhet för behandling av patienter på sjukhus och därför är information gällande körförmågan och förmågan att använda maskiner i allmänhet inte relevant. Inga studier har utförts för att utreda effekten av aciklovir på körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De frekvenser som biverkningarna nedan är presenterade inom är uppskattningar. För de flesta biverkningar fanns inte lämpliga data tillgängligt för att kunna uppskatta frekvensen. Dessutom kan frekvensen för biverkningarna variera beroende på indikation.

Biverkningarna klassificeras med avseende på frekvens enligt följande:

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

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: minskning i blodvärden (anemi, trombocytopeni, leukopeni)

Immunsystemet

Mycket sällsynta: anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: huvudvärk, svindel, agitation, förvirring, skakning, ataxi, dysartri, hallucinationer, psykotiska symtom, kramper, somnolens, encefalopati, koma

Ovan nämnda biverkningar är oftast reversibla och föreligger vanligtvis hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter med andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Vanliga: flebit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar

Mycket sällsynta: diarré, buksmärter

Lever och gallvägar

Vanliga: övergående stegring av leverenzymvärden

Mycket sällsynta: övergående stegring av bilirubinvärden, gulsot, hepatit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, urtikaria, hudutslag (inklusive fotosensitivitet)

Mycket sällsynta: angioödem

Njurar och urinvägar

Vanliga: ökning av serumurea och serumkreatinin

En snabb ökning i halten av urea och kreatinin i blodet tros vara relaterade till de maximala plasmakoncentrationerna av aciklovir och patientens vätskebalans. För att undvika detta ska läkemedlet inte administreras som bolusinjektion utan det ska ges som långsam intravenös infusion under 1 timme.

Mycket sällsynta: nedsatt njurfunktion, akut njursvikt, njursmärta

Adekvat hydrering av patienten ska upprätthållas. Nedsatt njurfunktion förbättras vanligtvis snabbt av hydrering och/eller dosreducering eller utsättande av läkemedlet. Utveckling till akut njursvikt kan emellertid förekomma i sällsynta fall.

Njursmärtan kan vara förknippad med njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta: trötthet, feber, lokala inflammationsreaktioner

Svåra lokala inflammationer och hudskador har förekommit då Zovirax i.v. i misstag har administrerats i extracellulära vävnaden.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Överdoser av intravenöst aciklovir har gett upphov till förhöjda nivåer av serumkreatinin och uremi med påföljande njursvikt. Neurologiska biverkningar såsom förvirring, hallucinationer, agitationer, konvulsioner och koma har förekommit vid överdosering.

Behandling:

Patienterna ska övervakas noggrant för att upptäcka symtom på toxiska effekter. Hemodialys ökar kraftigt avlägsnandet av aciklovir från blodet och kan därför användas som behandling vid symtomatisk överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, nukleosider och nukleotider, exklusive omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05AB01

Verkningsmekanism

Aciklovir är en acyklisk nukleosid som är mycket lös i alkaliska lösningar. Det har *in vitro* och *in vivo* hämmande effekter på humana herpesvirus: Herpes simplex -virus (HSV) 1 och 2, varicella zoster -virus (VZV), Epstein Barr -virus (EBV) och cytomegalovirus (CMV). I cellkulturer har aciklovir den största antivirala effekten mot HSV-1, följt (i fallande potensordning) av HSV-2, VZV, EBV och CMV. Effekten av aciklovir är otillräcklig för att behandla CMV-infektion, men höga doser av Zovirax i.v. minskar incidensen av CMV-infektion och fördröjer uppkomsten av infektion. Då höga doser av Zovirax i.v. följs av 6 månader hög dosering med oralt Zovirax (se Zovirax, orala formuleringar) minskar även dödligheten och viremin. Aciklovirs hämmande effekt på HSV-1-, HSV-2-, VZV- ja EBV-virus är selektiv. Tymidinkinasenzym (TK) i en normal oinfekterad cell använder inte aciklovir

effektivt som substrat. Därför är toxiciteten för värdceller hos däggdjur låg. Tymidinkinas av HSV, VZV och EBV omvandlar aciklovir till aciklovirmonofosfat, vilket är en nukleosidanalog. Enzymer i cellen omvandlar detta ytterligare till trifosfat. Aciklovirtrifosfat påverkar aktiviteten hos viralt DNA-polymeras och hämmar replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras i den virala DNA-kedjan vilket resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan och förebygger därmed symtom av herpesinfektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Aciklovir absorberas ofullständigt från matsmältningskanalen. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 10–20 %. Vid fasta uppnås den genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}) på 0,4 mikrogram/ml cirka 1,6 timmar efter en dos på 200 mg (oralsuspension eller kapsel). Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid steady state (C_{ssmax}) ökar till 0,7 mikrogram/ml efter en dos på 200 mg var fjärde timme. C_{ssmax} -koncentrationerna ökar mindre än proportionellt efter doser på 400 mg och 800 mg var fjärde timme, med värden på 1,2 mikrogram/ml respektive 1,8 mikrogram/ml.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 26 l, vilket indikerar fördelningen av aciklovir i kroppsvätskor. Skenbar distributionsvolym efter oral administrering (V_d/F) är 2,3–17,8 l/kg. Plasmaproteinbindningen är relativt låg (9–33 %) och läkemedelsinteraktioner p.g.a. konkurrens av bindningsstället förväntas därför inte. Nivåer i cerebrospinalvätskan är ca 50 % av plasmakoncentrationen vid steady state.

Metabolism

Den största delen av aciklovir utsöndras oförändrat via njurarna. Aciklovirs enda kända metabolit som utsöndras i urinen är 9-karboxymetoximetylguanin och den utgör ca 10–15 % av den utsöndrade dosen i urinen.

Eliminering

Den genomsnittliga systemexponeringen ($AUC_{0-\infty}$) av aciklovir efter en 200 mg dos är 1,9–2,2 mikrog*h/ml. Hos vuxna är den terminala halveringstiden i plasma efter oral administrering 2,8–4,1 timmar. Den renala utsöndringen av aciklovir ($CL_r = 14,3$ l/h) är betydligt större än kreatininclearance, vilket tyder på att aciklovir elimineras både via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Eftersom aciklovirs halveringstid och total clearance är beroende av njurfunktionen rekommenderas dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kronisk njursvikt hade aciklovir är halveringstiden 19,5 timmar. Vid hemodialys har aciklovir en genomsnittlig halveringstid på 5,7 timmar. Plasmanivåer av aciklovir sjönk ca 60 % under hemodialys.

Hos nyfödda (0–3 månader) som behandlades med 10 mg/kg givet som en timmes infusion var 8:e timme var halveringstiden i plasma 3,8 timmar. Hos äldre sjunker total clearance med stigande ålder, associerat med minskning i kreatininclearance fastän endast en liten förändring sker i halveringstiden.

Kliniska studier

Det finns inga data om effekten av oralt eller intravenöst administrerat aciklovir på kvinnors fertilitet. I en studie administrerades en dos på 1 gram aciklovir dagligen peroralt i sex månader till 20 manliga patienter med normalt spermieantal i sädesvätskan. Aciklovir verkade inte ha någon kliniskt relevant effekt på spermernas antal, rörlighet eller morfologi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Studier som undersöker celdifferentiering gav tvetydiga resultat. De antyder ändå inte att klinisk användning av aciklovir skulle utgöra en genetisk risk för människan.

Karcinogenicitet

Aciklovir har inte visat sig orsaka karcinogenicitet i långtidsstudier på råttor och möss.

Fertilitet

I studier på råttor och hund har aciklovir visat sig ha biverkningar på spermatogenesisen som till stor del är reversibla då det även har toxiska effekter. I dessa fall har doseringen dock varit signifikant högre än den terapeutiska dosen. I studier på två generationer möss visade sig peroralt administrerat aciklovir inte ha någon effekt på fertiliteten.

Teratogenicitet

Systemiskt administrerat aciklovir hade inte fostertoxiska eller teratogena effekter på kaniner, råttor eller möss i internationellt godkända standardstudier. I en icke-standardiserad studie på råttor upptäcktes missbildningar hos råttans foster, men först vid så höga subkutana doser som var toxiska också för modern. Den kliniska betydelsen för dessa observationer är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Beredd infusionslösning kan förvaras 12 timmar i rumstemperatur (15–25 °C). Förvara inte i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning eller spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg pulver till infusionsvätska: 5 injektionsflaskor.

500 mg pulver till infusionsvätska: 5 injektionsflaskor.

Genomskinlig glasflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionslösning: Lös upp innehållet i injektionsflaskan (250 mg upplöses med 10 milliliter och 500 mg upplöses med 20 milliliter) med vatten för injektionsvätskor eller isoton natriumkloridlösning för injektion. Detta ger en stamlösning innehållande 25 mg/ml aciklovir.

Stamlösningen är en klar eller något opaliserande, färglös eller litet gulaktig lösning. Stamlösningen kan inte sparas utan ska genast spädas ut till infusionslösning. Eventuell överbliven stamlösning ska kasseras.

Infusionsvätska som kan användas med Zovirax i.v.:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

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

Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) och glukos 25 mg/ml (2,5 %)

Blanda stamlösningen från en injektionsflaska, eller den del därav som behövs för korrekt dosering: stamlösningen från 250 mg blandas med minst 40 milliliter och stamlösningen från 500 mg med minst 80 ml rumstempererad infusionsvätska. Skaka lösningen för att säkerställa infusionslösningens homogenitet. Om dosen är större än 500 mg, måste större infusionsvolymen än 100 ml användas. Infusionslösningen beredd enligt dessa anvisningar kommer att ha en aciklovirkoncentration på högst 5 mg/ml. Om infusionslösningen blir grumlig eller kristalliseras före eller under infusionen, ska lösningen kasseras. Eftersom preparatet inte innehåller ett antimikrobiellt konserveringsmedel, ska upplösning och utspädning ske aseptiskt och omedelbart före användning. Överbliven lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8539

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.8.1983

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2021