

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOVIRAX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία	200mg, 400mg	Aciclovir
Δισκία για Διασπορά	800mg	Aciclovir
Εναιώρημα υγρό, πόσιμο	400mg / 5ml	Aciclovir

Δισκία 200mg: δισκία λευκά, στρογγυλά αμφίκυρτα με GXCL3” τυπωμένο στη μία όψη, σε συσκευασία μπλίστερ, 25 δισκία ανά κουτί.

Δισκία 400mg: δισκία λευκά αμφίκυρτα, σχήματος ασπίδας , με το «GXCM1” τυπωμένο στη μια όψη, σε συσκευασία μπλίστερ, 70 δισκία ανά κουτί.

Δισκία 800mg για διασπορά: δισκία λευκά, αμφίκυρτα, επιμήκη, με επικάλυψη υμενίου, με λευκό πυρήνα και με “GX CG1” τυπωμένο στη μία όψη, σε συσκευασία μπλίστερ, 35 δισκία ανά κουτί.

Εναιώρημα υγρό πόσιμο 400mg/5ml:

Λευκό, παχύρευστο εναιώρημα με γεύση και άρωμα πορτοκαλιού, σε συσκευασία γυάλινου φιαλιδίου χρώματος καραμελέ, περιεχόμενου όγκου 100ml.

Aciclovir Sodium : 9 -{ (2- hydroxy-ethoxy) methyl } guanine sodium

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο
Διασπειρόμενο δισκίο
Πόσιμο εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία και το εναιώρημα ZOVIRAX ενδείκνυνται:

- Για τη θεραπεία των λοιμώξεων από απλό έρπητα του δέρματος και των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένου του πρωτοπαθούς και υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων.
- Για την καταστολή (πρόληψη των υποτροπών) των συχνών και/ή βαρέων επεισοδίων υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων από απλό έρπητα σε άλλες θέσεις σε ανοσολογικά επαρκείς ασθενείς που δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν ικανοποιητικά με διαλείπουσα (διακεκομμένη) θεραπεία.
- Για τη θεραπεία των εντοπισμένων δερματικών οξειών λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα. Ενώ έχει καταδειχθεί ευεργετική επίδραση της θεραπείας στη βράχυνση του χρόνου που διαρκούν οι δερματικές βλάβες και στον οξύ πόνο, οι μελέτες δεν έχουν δείξει ακόμη κάποιο αποτέλεσμα στην μεθερπητική νευραλγία.
- Για την πρόληψη των λοιμώξεων από απλό έρπητα σε ασθενείς με

ανοσολογική ανεπάρκεια. Σημαντική κλινικά ανοτοχή, σπάνια έχει παρατηρηθεί σ' αυτούς τους ασθενείς όταν κάνουν παρατεταμένη ή επανειλημμένη αγωγή.

- **Ανεμοβλογιά:** η χρήση ZOVIRAX δεν συνιστάται σε βάση ρουτίνας για την άνευ επιπλοκών ανεμοβλογιά φυσιολογικών παιδιών, για τη θεραπεία βρεφών (0-12 μηνών) και σε εγκύους (έφηβες και ενήλικες).

Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογεί την ανάγκη χρήσης του ZOVIRAX από του στόματος, εντός των πρώτων 24 ωρών από την εμφάνιση εξανθήματος, στις παρακάτω περιπτώσεις:

- α. Υγιή άτομα άνω των 12 ετών τα οποία δεν βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης.
- β. Παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών με χρόνιες δερματικές ή πνευμονικές διαταραχές καθώς και αυτών που ακολουθούν μακροχρόνια θεραπευτικά σχήματα με σαλικυλικά.
- γ. Παιδιά ανοσοκατασταλμένα που κάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή μικρής διάρκειας ή κατά περιόδους ή υπό μορφή εκνεφώματος. Επιπλέον, σε αυτές τις περιπτώσεις όταν διαπιστώνεται επαφή με άτομα που έχουν προσβληθεί από ανεμοβλογιά συνιστάται, εάν είναι δυνατόν, η διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.
- δ. Η χρήση ZOVIRAX για τη θεραπεία παιδιών που έχουν προσβληθεί από το συγγενικό τους περιβάλλον είναι υπό συζήτηση και θα πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία σε Ενήλικες

Θεραπεία απλού έρπητα:

Για τη θεραπεία των λοιμώξεων από απλό έρπητα πρέπει να χορηγούνται 200mg πέντε φορές την ημέρα κατά διαστήματα περίπου τεσσάρων ωρών, παραλείποντας τη νυχτερινή δόση. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται επί 5 ημέρες, αλλά σε βαριές αρχικές λοιμώξεις μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί.

Σε ασθενείς με βαριά ανοσολογική βλάβη, (π.χ. μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών) ή σε ασθενείς με μειωμένη απορρόφηση από το έντερο, η δόση μπορεί να διπλασιασθεί σε 400mg ή εναλλακτικά μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της λοίμωξης. Για τα υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτό πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση κατά την πρόδρομη περίοδο ή όταν εμφανίζονται για πρώτη φορά βλάβες.

Καταστολή απλού έρπητα:

Για την καταστολή των λοιμώξεων από απλό έρπητα σε ανοσολογικά επαρκείς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται αρχική δόση 200mg τέσσερις φορές την ημέρα ανά διαστήματα περίπου 6 ωρών.

Πολλοί ασθενείς μπορεί να αντιμετωπισθούν για ευκολία με αγωγή 400mg δύο φορές την ημέρα με μεσοδιαστήματα περίπου δώδεκα ωρών.

Η τιτλοποίηση της δόσης μέχρι 200mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν διασπαστικές λοιμώξεις με συνολικές

ημερήσιες δόσεις 800mg.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την τοξικότητα σε μακρόχρονη λήψη έναντι της ευεργετικής επίδρασης στην βαρύτητα της νόσου.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται περιοδικά κάθε έξι έως δώδεκα μήνες για να αξιολογηθεί εκ νέου η ορθότητα της συνέχισης της καταστολής.

Πρόληψη απλού έρπητα:

Για την πρόληψη των λοιμώξεων από απλό έρπητα στον ασθενή με ανοσολογική βλάβη 200mg με μεσοδιαστήματα 6 ωρών.

Σε ασθενείς με βαριά ανοσολογική βλάβη (π.χ. μετά από μεταμόσχευση μυελού οστών) ή σε ασθενείς με επηρεασμένη απορρόφηση από το έντερο, η δόση μπορεί να διπλασιασθεί σε 400mg ή εναλλακτικά μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης. Η διάρκεια της προληπτικής χορήγησης προσδιορίζεται από τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου.

Θεραπεία έρπητα ζωστήρα:

Για τη θεραπεία των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα 800mg πρέπει να λαμβάνονται πέντε φορές την ημέρα κατά διαστήματα περίπου τεσσάρων ωρών παραλείποντας τη νυχτερινή δόση.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται επί 7 ημέρες.

Σε ασθενείς με βαριά ανοσολογική βλάβη (π.χ. μετά από μεταμόσχευση μυελού οστών) ή σε ασθενείς με μειωμένη απορρόφηση από το έντερο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης.

Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη του εξανθήματος.

Δοσολογία σε Ανεμοβλογιά

800 MG 5 φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Παιδιά: 20MG/KG βάρους σώματος, (όχι πάνω από 800MG) τέσσερις φορές την ημέρα, για 5 ημέρες ή κάτω των 2 ετών 200MG x 4 φορές την ημέρα, 2-5 ετών 400MG x 4 φορές την ημέρα, άνω των 6 ετών 800MG x 4 φορές την ημέρα. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει αμέσως μόλις εμφανισθούν τα συμπτώματα και πάντως εντός του πρώτου 24 ώρου.

Δοσολογία σε Παιδιά

Για τη θεραπεία λοιμώξεων από απλό έρπητα και για προφύλαξη από τις λοιμώξεις από απλό έρπητα σε παιδιά με ανοσολογική βλάβη ηλικίας άνω των δύο ετών πρέπει να χορηγείται δοσολογία των ενηλίκων και παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών πρέπει να παίρνουν τη μισή δόση ενηλίκων.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για την καταστολή των λοιμώξεων από απλό έρπητα ή για τη θεραπεία των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα σε ανοσολογικώς επαρκή παιδιά. Όταν απαιτείται θεραπεία έρπητα ζωστήρα σε παιδιά με ανοσολογική βλάβη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης.

Το εναιώρημα μπορεί να διαλυθεί (αραιωθεί) με ίσο όγκο σιροπιού B.P. ή διαλύματος σορβιτόλης 70% B.P. μη κρυσταλλικής.

Η χορήγηση της μορφής Δισκία για διασπορά μπορεί να γίνει με διάλυση του δισκίου

σε ποσότητα νερού όχι μικρότερη των 50ml (περίπου ο όγκος 1/3 ποτηριού του νερού).

Δοσολογία σε Νεφρική Βλάβη

Στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από απλό έρπητα σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι συνιστώμενες δόσεις από το στόμα δεν θα οδηγήσουν σε συσσώρευση του φαρμάκου πάνω από τα επίπεδα που έχουν επιτευχθεί με ενδοφλέβια έγχυση. Για ασθενείς όμως, με βαριά νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10ml/λεπτό) συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης σε 200mg δύο φορές την ημέρα κάθε 12 ώρες.

Ασθενείς σε αιμοδιύλιση: Η περίοδος ημιζωής σ' αυτούς τους ασθενείς είναι 5 ώρες. Αυτό έχει ως συνέπεια μείωση κατά 60% της στάθμης στο πλάσμα μετά 6ωρη συνεδρία. Αρα χρειάζεται επιπρόσθετη δόση μετά τη διύλιση.

Στη θεραπεία των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα συνιστάται να αναπροσαρμόζεται η δόση σε 800mg δύο φορές την ημέρα κατά διαστήματα 12 ωρών για ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερο από 10ml/λεπτό) και σε 800mg τρεις φορές την ημέρα κατά διαστήματα έξι έως οκτώ ωρών για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης της τάξεως των 10-25ml/λεπτό).

Δοσολογία σε Ηλικιωμένους

Στους ηλικιωμένους η ολική κάθαρση του φαρμάκου μειώνεται μαζί με την κάθαρση της κρεατινίνης. Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση των ηλικιωμένων ασθενών που παίρνουν μεγάλες δόσεις ZOVIRAX. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ελαττωματική νεφρική λειτουργία.

Χορήγηση

Τα διασπειρόμενα δισκία μπορούν να μασηθούν ή να διαλυθούν σε μικρό όγκο νερού (η στάθμη του νερού να είναι αρκετά πάνω από τον πυθμένα ώστε να καλύπτει το δισκίο).

Το εναιώρημα μπορεί να αραιωθεί με ίσο όγκο σιροπιού B.P. ή με διάλυμα μη κρυσταλλικής σορβιτόλης 70% B.P.

4.3 Αντενδείξεις

Τα δισκία και το εναιώρημα αντενδείκνυνται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι υπερευαίσθητοι στο φάρμακο ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος ή στη βαλακικλοβίρη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε πειραματόζωα που έλαβαν υψηλές δόσεις παρεντερικά παρατηρήθηκε μείωση της σπερματογένεσης. Στον άνθρωπο δεν υπήρξαν παρόμοια ευρήματα.

Προσοχή κατά τη ταυτόχρονη χορήγηση με κυκλοσπορίνη και δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα επειδή αυξάνει ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας.

Λόγω της πιθανότητας μόλυνσης του ερωτικού συντρόφου πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με έρπητα των γεννητικών οργάνων να απέχουν από τη σεξουαλική επαφή εάν είναι εμφανείς οποιοσδήποτε βλάβες.

Η έκθεση in vitro του Herpes simplex virus και Varicella Zoster virus σε ZOVIRAX έχει

ως αποτέλεσμα την ανάδυση λιγότερο ευαίσθητων ιών. Η πιθανότητα της εμφάνισης λιγότερο ευαίσθητων ιών στον άνθρωπο θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη θεραπεία με ZOVIRAX. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανάδυση ανθεκτικών ιών που να μην είναι ευαίσθητοι στην ακικλοβίρη.

Προσοχή απαιτείται ώστε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ZOVIRAX από το στόμα να διατηρούνται σε κατάσταση επαρκούς ενυδάτωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

Η ακικλοβίρη απεκκρίνεται ως επί το πλείστον αμετάβλητη με τα ούρα μέσω ενεργητικής νεφρικής έκκρισης. Συγχωρηγούμενα φάρμακα που ανταγωνίζονται αυτόν το μηχανισμό μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ακικλοβίρης στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη αυξάνουν την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ακικλοβίρης μέσω αυτού του μηχανισμού και μειώνουν την νεφρική απέκκριση της ακικλοβίρης.

Παρόμοιες αυξήσεις ακικλοβίρης στο πλάσμα και του αδρανούς μεταβολίτη mecorphenolate mofetil ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση, έχουν φανεί όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται. Πάντως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας καθώς η ακικλοβίρη έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ζιδοβουδίνης και ZOVIRAX μπορεί να προκαλέσει λήθαργο, νευρίτιδα, σπασμούς.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με ιντερφερόνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αμοιβαία ενίσχυση της δράσης τους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η συστηματική χορήγηση ακικλοβίρης δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικά ή τερατογόνα αποτελέσματα σε κουνέλια ή αρουραίους.

Δεν υπάρχει εμπειρία από την επίδραση του φαρμάκου στη γυναικεία γονιμότητα.

Η καταγραφή περιστατικών χρήσης του φαρμάκου σε εγκύους μετά την κυκλοφορία της ακικλοβίρης προσέφερε στοιχεία για την έκθεση εγκύων γυναικών σε όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές. Τα στοιχεία αυτά δεν δείχνουν αύξηση στον αριθμό ελαττωματικών γεννήσεων μεταξύ ασθενών που έλαβαν ZOVIRAX συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό και οποιοσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μία κοινή αιτία.

Επειδή επί του παρόντος τα στοιχεία αυτά είναι ανεπαρκή να χορηγείται κατά την κύηση μόνο εφόσον το αναμενόμενο όφελος από τη θεραπεία για τη μητέρα αντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Τερατογένεση

Η συστηματική χορήγηση της ακικλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτές πρότυπες δοκιμές δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες δράσεις σε κουνέλια, αρουραίους ή ποντικούς. Σε μία μη πρότυπη δοκιμή σε αρουραίους παρατηρήθηκαν σοβαρές διαταραχές στην ανάπτυξη αλλά μόνο μετά από υποδόρια χορήγηση, τόσο υψηλών δόσεων, που πιθανώς προκάλεσαν μητρική τοξικότητα. Η κλινική συσχέτιση είναι αβέβαιη.

Χρήση κατά την γαλουχία

Η εμπειρία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη και έτσι το φάρμακο να χρησιμοποιείται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα, υπεραντισταθμίζουν την πιθανότητα άγνωστων κινδύνων για το βρέφος. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι το φάρμακο περνάει στο μητρικό γάλα.

Παιδιά: Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε βρέφη μικρότερα των 12 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ακικλοβίρης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να ερευνηθούν τη δράση της ακικλοβίρης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Επί πλέον μία επιβλαβής δράση σε τέτοιες δραστηριότητες δεν μπορεί να προβλεφθεί από την φαρμακολογία της δραστικής ουσίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κατηγορίες συχνότητων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω είναι κατά προσέγγιση. Για τις περισσότερες ενέργειες, δεν ήταν διαθέσιμα επαρκή στοιχεία για τον υπολογισμό της συχνότητας. Επί πλέον οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ποικίλουν ως προς την συχνότητα ανάλογα με την ένδειξη.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς την συχνότητα:- Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10000$ και $< 1/1000$, πολύ σπάνιες $< 1/10000$.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αναφυλαξία

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία, ζάλη
Πολύ σπάνιες: Ανησυχία, σύγχυση, τρόμος, αταξία, δυσαρθρία, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικά συμπτώματα, σπασμοί υπνηλία, εγκεφαλοπάθεια, κώμα

Οι ανωτέρω ενέργειες είναι αναστρέψιμες και συνήθως αναφέρονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου η δόση ήταν ανώτερη από την συνιστώμενη, ή με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Σπάνιες: Δύσπνοια

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακά άλγη

Ηπατοχολικές διαταραχές

Σπάνιες: Αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών

Πολύ σπάνιες: ενζύμων
Ηπατίτιδα, ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας)
Όχι συχνές: Κνίδωση, επιταχυνόμενη τριχόπτωση.

Η επιταχυνόμενη τριχόπτωση έχει συσχετισθεί με μία μεγάλη ποικιλία ασθενειών και φαρμάκων, η συσχέτιση αυτού του γεγονότος με θεραπεία ακικλοβίρης είναι αβέβαιη.

Σπάνιες: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος
Πολύ σπάνιες: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, άλγος νεφρού

Το άλγος νεφρού μπορεί να σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Κόπωση, πυρετός

4.9 Υπερδοσολογία

Η ακικλοβίρη απορροφάται εν μέρει μόνο από τη γαστρεντερική οδό.

Συμπτώματα και κλινικά σημεία:

Ασθενείς έχουν λάβει δόσεις μέχρι 20g ακικλοβίρης για μία φορά, συνήθως χωρίς τοξικά αποτελέσματα. Επαναλαμβανόμενη εκ λάθους υπερδοσολογία ακικλοβίρης για αρκετές ημέρες, έχει συσχετισθεί με γαστρεντερικές αντιδράσεις (όπως ναυτία και έμετο) και νευρολογικές αντιδράσεις (κεφαλαλγία και σύγχυση).

Υπερδοσολογία με ενδοφλέβια χορηγούμενη ακικλοβίρη είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της κρεατινίνης ορού, της ουρίας αίματος και επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Νευρολογικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, κρίσεις σπασμών και κώμα, έχουν συσχετισθεί με ενδοφλέβια υπερδοσολογία.

Αντιμετώπιση:

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας. Η αιμοδιάλυση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση της ακικλοβίρης από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση σε περίπτωση συμπτωματικής υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC J05AB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ακικλοβίρη είναι αντι-ϊικός παράγοντας εξαιρετικά δραστικός in vitro κατά του ιού του απλού έρπητα (HSV) των τύπων I και II και του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Η τοξικότητα για τα κύτταρα ξενιστές των θηλαστικών είναι χαμηλή.

Η ακικλοβίρη φωσφορυλιώνεται μετά την είσοδό της σε μολυσμένα από έρπητα κύτταρα προς την ενεργό ένωση τριφωσφορική ακικλοβίρη. Το πρώτο στάδιο σ' αυτή τη διαδικασία εξαρτάται από την παρουσία της κωδικοποιούμενης από τον ιό κινάσης της θυμιδίνης. Η τριφωσφορική ακικλοβίρη δρα ως αναστολέας ή υποκατάστατο της ειδικής για τον έρπητα πολυμεράσης DNA προλαμβάνοντας την περαιτέρω σύνθεση DNA από τον ιό χωρίς να επηρεάζει τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ακικλοβίρη απορροφάται μόνο εν μέρει από το έντερο. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ($C^{ss}max$) μετά από δόσεις 200mg ακικλοβίρης χορηγούμενες ανά τετράωρο ήταν 0.68 μικρογραμμάρια/ml και τα ισοδύναμα ελάχιστα επίπεδα στο πλάσμα ($C^{ss}min$) ήταν 0.36 μικρογραμμάρια/ml. Οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από δόσεις 800mg ακικλοβίρης χορηγούμενες ανά τετράωρο ήταν 1.56 μικρογραμμάρια/ml και 0.79 μικρογραμμάρια/ml αντίστοιχα.

Από μελέτες με ενδοφλέβια ακικλοβίρη, η τελική ημιζωή στο πλάσμα προσδιορίσθηκε σε περίπου 2.9 ώρες. Το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Η νεφρική κάθαρση της ακικλοβίρης είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την κάθαρση της κρεατινίνης, δείχνοντας ότι η σωληναριακή απέκκριση, σε συνδυασμό με τη σπειραματική διήθηση, συντελεί στην απομάκρυνση του φαρμάκου από τους νεφρούς.

Η 9-καρβοξυμεθοξυμεθυλοουανίνη είναι ο μοναδικός σημαντικός μεταβολίτης της ακικλοβίρης και αντιστοιχεί στο 10-15% της δόσης που αποβάλλεται στα ούρα. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής βρέθηκε να είναι 19.5 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της ακικλοβίρης κατά τη διάρκεια αιμοδιάλυσης ήταν 5.7 ώρες. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα πέφτουν περίπου 60% κατά τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης. Στους ηλικιωμένους η ολική κάθαρση σώματος μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και συνοδεύεται από μειώσεις στην κάθαρση της κρεατινίνης αν και υπάρχει μικρή μεταβολή στον τελικό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα.

Κλινικές μελέτες

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της ακικλοβίρης χορηγούμενης από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση, στην ανθρώπινη γυναικεία γονιμότητα. Σε μία μελέτη 20 αρρένων ασθενών με φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων, η χορήγηση ακικλοβίρης από το στόμα σε δόσεις έως 1g ημερησίως για διάστημα μέχρι και έξι μήνες δεν έδειξε να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα ή τη μορφολογία τους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιογόνος δράση: Τα αποτελέσματα μεγάλης σειράς δοκιμασιών μεταλλαξιογένεσης *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η ακικλοβίρη δεν δημιουργεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Καρκινογένεση: Η ακικλοβίρη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες στον αρουραίο και στον ποντικό.

Γονιμότητα: Ως επί το πλείστον αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση, σε συνδυασμό με γενική τοξικότητα σε αρουραίους και σκύλους έχουν ανακοινωθεί μόνο σε δόσεις ακικλοβίρης που υπερβαίνουν κατά πολύ τις θεραπευτικές. Μελέτες σε δύο γενεές ποντικών δεν αποκάλυψαν επίδραση της ακικλοβίρης στη γονιμότητα

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία

Εκδοχα: Λακτόζη (μόνο για τα δισκία 200mg)
Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
Γλυκολικό Νατρίουχο Αμυλο
Ποβιδόνη
Χρωστική FD & C Μπλε Νο2 (τα δισκία 200mg), ή Οξείδιο του Σιδήρου
Ερυθρό E172 (τα δισκία 400mg)
Στεατικό Μαγνήσιο

Διασπειρόμενα δισκία

Εκδοχα: Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
Πυριτικό άλας Αλουμινίου Μαγνησίου
Γλυκολικό Νατρίουχο Αμυλο
Ποβιδόνη K30
Στεατικό Μαγνήσιο
Διοξείδιο του Τιτανίου CI 77891 E171
Υπρομελόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πόσιμο εναιώρημα

Εκδοχα: Διάλυμα Σορβιτόλης 70% (μη-κρυσταλλική)
Γλυκερίνη
Μεθυλο-παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ E-128
Προπυλο-παρα-αμινο-βενζοϊκό οξύ E216
Αρωμα Πορτοκάλι 52.57 OT
Νερό κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία: 60 μήνες
Διασπειρόμενα δισκία: 36 μήνες
Πόσιμο εναιώρημα: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία: φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 30°C στην αρχική συσκευασία.

Πόσιμο εναιώρημα: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Το εναιώρημα μπορεί να αραιωθεί με ίσο όγκο σιροπιού B.P. ή με διάλυμα σορβιτόλης μη-κρυσταλλικής. Το αραιωμένο προϊόν παραμένει σταθερό για 4 εβδομάδες στους 25°C αλλά συνιστάται το εναιώρημα που χορηγείται να είναι προσφάτως παρασκευασμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία: Κουτί που περιέχει blisters PVC/αλουμινίου.
Πόσιμο εναιώρημα: Κουτί που περιέχει γυάλινο φιαλίδιο.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος:

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

The Wellcome Foundation Ltd, England.

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε

Λεωφ. Κηφισίας 266

152 32 Χαλάνδρι

Τηλ: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30-12-2009