



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 30-1-2001
ΑΡ.ΠΡΩΤ.: 3935

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων
Πληροφορίες: Δ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ
Τηλέφωνο: 6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR** για τις από στόματος και παρεντερικά χορηγούμενες μορφές.

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-303/12-6-2000

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR** για τις από του στόματος χορηγούμενες μορφές ορίζεται ως εξής:

| |
|---|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ |
|---|

ACICLOVIR

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

| | | |
|------------------------|---------------------|-----------|
| Δισκία | 200mg, 400mg | ACICLOVIR |
| Δισκία για Διασπορά | 200mg, 400mg, 800mg | ACICLOVIR |
| Εναιώρημα υγρό, πόσιμο | 400mg / 5ml | ACICLOVIR |

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία απλά
Δισκία για διασπορά
Εναιώρημα υγρό, πόσιμο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Τα δισκία και τα εναιωρήματα ACICLOVIR ενδείκνυνται:

- Για τη θεραπεία των λοιμώξεων από απλό έρπητα του δέρματος και των βλεννογόνων, περιλαμβανομένου του αρχικού και υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων.
- Για την καταστολή (πρόληψη των υποτροπών) των συχνών και/ή βαριών επεισοδίων υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων ή υποτροπιάζουσών 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 οξείων λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα. Ενώ έχει δειχθεί ευεργετική επίδραση της θεραπείας στη βράχυνση του χρόνου που διαρκούν οι δερματικές βλάβες και στο 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 αντοχή σπάνια έχει παρατηρηθεί σ' αυτούς τους αρρώστους όταν κάνουν παρατεταμένη ή επανειλημμένη αγωγή.
- Ανεμοβλογιά: η χρήση ACICLOVIR 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 της ACICLOVIR 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 ACICLOVIR για τη θεραπεία παιδιών που έχουν προσβληθεί από το συγγενικό τους περιβάλλον είναι υπό συζήτηση και θα πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση.

4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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 ελαττωματική 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 της λοίμωξης. Για τα υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτό πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση κατά την προδρομική 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 κατά 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 υποτροπή των λοιμώξεων 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 ελαττωματική 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. Το διαλυμένο προϊόν είναι σταθερό επί 4 εβδομάδες στους 25°C αλλά συνιστάται να είναι όλα τα διαλύματα πρόσφατα παρασκευασμένα.

Η χορήγηση της μορφής Δισκία για διασπορά μπορεί να γίνει με απαιώρηση 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 λιγότερο 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 αρρώστους 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 ACICLOVIR. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ελαττωματική νεφρική λειτουργία.

Χορήγηση

Τα δισκία για διασπορά 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 ANΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

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

4.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με βλάβη νεφρικής λειτουργίας (βλ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ). Σε πειραματόζωα που πήραν υψηλές δόσεις παρεντερικά παρατηρήθηκε μείωση της σπερματογένεσης. Στον άνθρωπο δεν υπήρξαν όμοια ευρήματα.

Προσοχή κατά τη χορήγηση με κυκλοσπορίνη και δυναμικά 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 και VARICELLA ZOSTER σε ACICLOVIR 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 ACICLOVIR.

Σε ανοσοκατασταλμένους αρρώστους η παρατεταμένη ή επανειλημμένη θεραπεία είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανάδυση ανθεκτικών ιών που να μην είναι ευαίσθητοι στο ACICLOVIR.

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

4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

Η ACICLOVIR 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 ACICLOVIR στο πλάσμα.

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

Παρόμοιες αυξήσεις ACICLOVIR 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 ACICLOVIR έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Η χορήγηση ZIDOVUDINE και ACICLOVIR μπορεί να προκαλέσει λήθαργο, νευρίτιδα, σπασμούς.

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

4.6 ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Χρήση κατά την κύηση:

Η συστηματική χορήγηση ACICLOVIR δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικά ή τερατογόνα αποτελέσματα σε κουνέλια ή αρουραίους.
Δεν υπάρχει εμπειρία από την επίδραση του φαρμάκου στη γυναικεία γονιμότητα.

Επειδή δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες για τη χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος για την έγκυο υπεραντισταθμίζει την πιθανή βλάβη στο έμβryo.

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 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ

Τέτοιες επιδράσεις δεν είναι γνωστές. Αν και τέτοια επίδραση δεν είναι πιθανή πρέπει να ληφθεί υπόψη η τυχόν εμφάνιση παρενεργειών, όπως κόπωση, κεφαλαλγία και ήπιες αντιδράσεις από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

4.8 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Γαστρεντερικές: ναυτία, έμετος, διάρροια και κοιλιακοί πόνοι έχουν αναφερθεί.

Αιματολογικές: σπάνιες αναφορές για μικρές μειώσεις των εμμόρφων στοιχείων του αίματος.

Υπερευαισθησία και δέρμα: εξανθήματα συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας, κνίδωση, κνησμός και σπάνια δύσπνοια, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία.

Νεφρά: σπάνιες αναφορές για μικρές αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Ήπαρ: Σπάνιες αναφορές για αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης και των σχετιζόμενων με το ήπαρ ενζύμων. Ηπατίτιδα και ίκτερος έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Νευρολογικές: κεφαλαλγίες. Αναστρέψιμες νευρολογικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα, ζάλη, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, υπνηλία και σπασμοί έχουν αναφερθεί περιστασιακά, συνήθως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους δόθηκε δοσολογία μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ή είχαν άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Άλλες: κόπωση. Περιστασιακές αναφορές επιταχυνόμενης πτώσης μαλλιών. Καθώς αυτός ο τύπος πτώσης μαλλιών έχει συσχετισθεί με μία μεγάλη ποικιλία ασθενιών και φαρμάκων, η συσχέτιση αυτού του γεγονότος με θεραπεία ACICLOVIR είναι αβέβαιη.

Σε μακροχρόνια χορήγηση, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία και εξάνθημα.

4.9 ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η ACICLOVIR απορροφάται εν μέρει μόνο από τη γαστρεντερική οδό.

Συμπτώματα και κλινικά σημεία:

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

Υπερδοσολογία με ενδοφλέβια χορηγούμενη ACICLOVIR 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 αιμοδιύλιση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση ACICLOVIR από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση σε περίπτωση συμπτωματικής υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

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

5.2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η ACICLOVIR απορροφάται μόνο εν μέρει από το έντερο. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C^{ss}_{max}) μετά από δόσεις 200mg ACICLOVIR 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 ACICLOVIR χορηγούμενες ανά τετράωρο ήταν 1.56 μικρογραμμάρια/ml και 0.79 μικρογραμμάρια/ml αντίστοιχα.

Από μελέτες με ενδοφλέβια ACICLOVIR, ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα προσδιορίστηκε σε περίπου 2.9 ώρες. Το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητο από τα νεφρά. Η νεφρική κάθαρση της ACICLOVIR είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την κάθαρση της κρεατινίνης, δείχνοντας ότι η σωληναριακή έκκριση, εκτός από τη σπειραματική διήθηση, συντελεί στην απομάκρυνση του φαρμάκου από τα νεφρά.

Η 9-καρβοξυμεθοξυμεθυλγουανίνη είναι ο μοναδικός σημαντικός μεταβολίτης της ACICLOVIR 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 βρέθηκε να είναι 19.5 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της ACICLOVIR κατά τη διάρκεια αιμοδι?λισης ήταν 5.7 ώρες. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα πέφτουν περίπου 60% κατά τη διάρκεια της αιμοδι?λισης. 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.

5.3. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Τα αποτελέσματα μεγάλης σειράς δοκιμασιών μεταλλαξιογένεσης in vitro και in vivo δείχνουν ότι η ασικλοβίρη δεν δημιουργεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Η ασικλοβίρη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες στον αρουραίο και στον ποντικό. Ως επί το πλείστον αναστρέψιμες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη σπερματογένεση σε συνδυασμό με γενετική τοξικότητα σε αρουραίους και σκύλους έχουν ανακοινωθεί μόνο σε δόσεις ασικλοβίρης που υπερβαίνουν κατά πολύ εκείνες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά. Έχει διαπιστωθεί ότι τα δισκία ACICLOVIR δεν ασκούν κάποια μόνιμη επίδραση στον αριθμό, στη μορφολογία ή στην κινητικότητα των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την επίδραση του ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση στην γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε δύο γενεές ποντικών δεν αποκάλυψαν επίδραση της ασικλοβίρης στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος των εκδόχων :

Δισκία απλά:

Έκδοχα:

Δισκία για διασπορά:

Έκδοχα:

Υγρό, Πόσιμο Εναιώρημα:

Έκδοχα:

6.2 ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ

Καμία γνωστή.

6.3 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ

6.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

6.5 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ

6.6 ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ/ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ

Δεν είναι απαραίτητες.

6.7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 3) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR** για τις παρεντερικά χορηγούμενες μορφές και ορίζεται ως εξής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Acyclovir **Ενέσιμο Διάλυμα Ενδοφλέβιας Έγχυσης**

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ACICLOVIR I.V. 250mg

ACICLOVIR I.V. 500mg

Acyclovir Sodium : 9-[(2-hydroxy-ethoxy) methyl] guanine sodium.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λυόφιλο για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

Για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα (herpes simplex). Κατά του πρωτογενούς σοβαρής μορφής έρπητα των γεννητικών οργάνων. Κατά της υποτροπής της λοίμωξης από τον ιό ζωστήρα-ανεμοβλογιάς (varicella-zoster) σε ασθενείς με φυσιολογική ανοσολογική λειτουργία. Κατά της πρωτογενούς και υποτροπιάζουσας λοίμωξης του ιού ζωστήρα -ανεμοβλογιάς (varicella-zoster) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Για τη θεραπεία λοιμώξεων του απλού έρπητα σε νεογνά, και βρέφη, μέχρι 3 μηνών.

4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Τρόπος χορήγησης: Ενδοφλέβια στάγδην (έγχυση).

Δοσολογία:

Δοσολογία σε Ενήλικες:

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό herpes simplex (εκτός από τις περιπτώσεις ερπητικής εγκεφαλίτιδας) το ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόσεις 5mg/kg ανά 8ωρο.

Σε ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, το ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόσεις 10mg/kg ανά 8ωρο, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία τους δεν έχει διαταραχθεί.

Δοσολογία σε παιδιά:

Η δόση του ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 3 μηνών και 12 ετών υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος.

Σε παιδιά με λοίμωξη από τον ιό herpes simplex (εκτός από τις περιπτώσεις ερπητικής εγκεφαλίτιδας), το ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόση 250mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος, κάθε 8 ώρες.

Σε παιδιά με ερπητική εγκεφαλίτιδα, το ZOVIRAX I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόση 500mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος ανά 8ωρο, εφόσον η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί.

Σε παιδιά που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, απαιτείται μια κατάλληλη τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης, ανάλογα με το βαθμό διαταραχής.

Δοσολογία σε νεογνά και Βρέφη μέχρι 3 μηνών:

Η δοσολογία του ενεσίμου ACICLOVIR για ενδοφλέβια έγχυση σε νεογνά, υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Στα νεογνά με λοίμωξη από απλό έρπητα, πρέπει να δίδεται ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις των 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8 ώρες για 7-21 ημέρες.

(Η διάρκεια θεραπείας, αναλόγως του είδους και της βαρύτητας της λοίμωξης). Το αυτό σχήμα να ακολουθείται για την περίπτωση της ερπητικής εγκεφαλίτιδας, αλλά με διάρκεια θεραπείας 14-21 ημέρες.

Σε βαρείς λοιμώξεις έχουν δοκιμασθεί και δόσεις 15-20 mg/kg σωματικού βάρους, επίσης κάθε 8 ώρες.

Γενικώς στις βαρείς αυτές καταστάσεις (κυρίως δε στις εγκεφαλίτιδες), τα δοσολογικά σχήματα εξατομικεύονται τόσο με αύξηση της δόσης όσο και με παράταση του χρόνου θεραπείας.

Για την εύρεση των βέλτιστων δοσολογικών σχημάτων και τη διαπίστωση της αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας χορήγησης ACICLOVIR σε υποτροπιάζουσες νεογνικές ερπητικές λοιμώξεις, βρίσκονται σε εξέλιξη σχετικές μελέτες.

Δοσολογία σε Ηλικιωμένους

Σε ηλικιωμένα άτομα, η συνολική κάθαρση της ασκλοβίρης από το σώμα μειώνεται παράλληλα με την κάθαρση της κρεατινίνης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, όσον αφορά τη μείωση της χορηγούμενης δοσολογίας.

Χορήγηση σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, το ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστώνται οι ακόλουθες αναπροσαρμογές της δοσολογίας:

| | |
|---|---|
| Κάθαρση κρεατινίνης (creatinine clearance) | ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ |
| 25-50ml/min | 5 ή 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες |
| 10-25ml/min | 5 ή 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 24 ώρες |
| 0 (ανουρία) - 10ml/min | Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10 mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες και μετά από την αιμοκάθαρση. |

Η διάρκεια θεραπείας με ACICLOVIR I.V. συνήθως διαρκεί 5 ημέρες, αλλά μπορεί να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με την κατάσταση και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας για την ερπητική εγκεφαλίτιδα συνήθως διαρκεί 10 ημέρες.

Ανασύσταση του Διαλύματος Έγχυσης

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου ACICLOVIR I.V. για έγχυση γίνεται προσθέτοντας τις παρακάτω ποσότητες Ενέσιμου Ύδατος ή διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου Ενδοφλέβιας Έγχυσης (0.9%) w/v). Τα διαλύματα που λαμβάνονται είναι περιεκτικότητας 25mg/ml σε ασικλοβίρη.

Συσκευασία ανασύσταση

Όγκος υγρού για την

Ανάλογα με την υπολογιζόμενη δόση καθορίζεται και ο απαιτούμενος αριθμός και η περιεκτικότητα των φιαλιδίων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.

Για την ανασύσταση του περιεχομένου ενός φιαλιδίου προστίθεται ο συνιστούμενος όγκος υγρού έγχυσης και ακολουθεί ήπια ανάδευση μέχρι πλήρους διαλύσεως της κόνεως.

Χορήγηση

Η απαιτούμενη δόση ACICLOVIR I.V. για Έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

Μετά την ανασύσταση το ACICLOVIR I.V. για Έγχυση, συγκέντρωσης ασικλοβίρης 25mg/ml, μπορεί να χορηγηθεί μέσω αντλίας ελεγχόμενου ρυθμού έγχυσης.

Εναλλακτικά το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω για να προκύψει διάλυμα ασικλοβίρης συγκέντρωσης όχι μεγαλύτερης από 5mg/ml (0,5% w/v), που θα εγχυθεί.

Για την αραίωση προστίθεται ο απαιτούμενος όγκος ανασυσταθέντος διαλύματος στο επιλεγέν διάλυμα έγχυσης, σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες, και αναταράσσεται έντονα ώστε να γίνει καλή ανάμειξη.

Στην περίπτωση παιδιών και νεογνών όπου ο χρησιμοποιούμενος όγκος υγρού έγχυσης θα πρέπει να είναι ο μικρότερος δυνατός, συνιστάται η αραίωση να βασίζεται στην προσθήκη της αναγκαιούσης κατά περίπτωση ποσότητας ανασυσταθέντος διαλύματος σε 20ml υγρού έγχυσης.

Για ενήλικες συνιστάται η χρήση σάκκων έγχυσης όγκου 100ml υγρού έγχυσης έστω και αν η προκύπτουσα συγκέντρωση ασικλοβίρης είναι σημαντικά μικρότερη της 0,5% w/v. Έτσι ένας σάκκος έγχυσης όγκου 100ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιαδήποτε δόση μεταξύ 250 και 500mg ασικλοβίρης (10 και 20ml ανασυσταθέντος διαλύματος) αλλά θα χρειασθεί ένας δεύτερος σάκκος για δόσεις μεταξύ 500-1000mg).

Όταν το ACICLOVIR I.V. διαλύεται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες τότε είναι συμβατό με τα ακόλουθα υγρά έγχυσης και σταθερό για διάστημα μέχρι 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15-25°C).

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση (0,45% και 0,9% w/v).

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,18% w/v) και γλυκόζης 4,0% για ενδοφλέβια έγχυση.

Διάλυμα γαλακτικού νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση (διάλυμα Hertman).

Όταν το ACICLOVIR I.V. για Έγχυση αραιώνεται σύμφωνα με το ανωτέρω σχήμα η συγκέντρωση ασικλοβίρης στο διάλυμα δεν υπερβαίνει το 0,5% w/v.

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ασικλοβίρη ή στη βαλασικλοβίρη.

4.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Η δόση του ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατάλληλα σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να αποφευχθεί η συσσώρευση της ασικλοβίρης στο σώμα τους (δείτε δοσολογία).

Ιδιαίτερη προσοχή αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να δίδεται στους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση σε υψηλότερες δόσεις (π.χ. για ερπητική εγκεφαλίτιδα), ειδικά όταν είναι αφυδατωμένοι ή εμφανίζουν οποιαδήποτε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους.

Το ανασυσταθέν διάλυμα ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση έχει pH περίπου 11,0 και δεν πρέπει να χορηγείται από του στόματος.

4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

Η ACICLOVIR απεκκρίνεται ως επί το πλείστον αμετάβλητη με τα ούρα μέσω ενεργητικής νεφρικής έκκρισης. Συγχορηγούμενα φάρμακα που ανταγωνίζονται αυτό το μηχανισμό μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ACICLOVIR στο πλάσμα.

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη αυξάνουν την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ACICLOVIR μέσω αυτού του μηχανισμού και μειώνουν την νεφρική απέκκριση της ACICLOVIR. Πάντως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας καθώς η ACICLOVIR έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ACICLOVIR χρειάζεται προσοχή, κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με φάρμακα που ανταγωνίζονται την απέκκριση της ACICLOVIR ,λόγω του δυνητικού κινδύνου αύξησης των επιπέδων στο πλάσμα του ενός ή και των δύο φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους. Αυξήσεις της καμπύλης συγκεντρώσεως στο πλάσμα της ACICLOVIR και του αδρανούς μεταβολίτη mecorphenolate mofetil, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση ,έχουν φανεί όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγούνται.

Προσοχή επίσης χρειάζεται (έλεγχος των μεταβολών στη νεφρική λειτουργία) όταν χορηγείται ενδοφλέβια ACICLOVIR με φάρμακα που επηρεάζουν άλλες φάσεις της νεφρικής φυσιολογίας (π.χ. cyclosporin, tacrolimus).

4.6 ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Χρήση κατά την κύηση:

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

Η εμπειρία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη και έτσι η χρήση του ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη μόνον όταν τα πιθανά οφέλη υπεραντισταθμίζουν την πιθανότητα αγνώστων κινδύνων.

Χρήση κατά την γαλουχία:

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ασικλοβίρη περνάει στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσοχή σε περίπτωση που πρέπει να χορηγηθεί σε θηλάζουσα μητέρα.

4.7 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ

Καμία.

4.8 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Γαστρεντερικές: ναυτία και έμετος έχουν αναφερθεί.

Αιματολογικές: μειώσεις των εμμόρφων συστατικών του αίματος (αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία).

Υπερευαισθησία και δέρμα: εξανθήματα συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας, κνίδωση, κνησμός, πυρετός και σπάνια δύσπνοια,

αγγειοοίδημα και αναφυλαξία.

Σοβαρές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις που μερικές φορές οδηγούν σε εξέλκωση έχουν εμφανισθεί όταν χορηγείται από λάθος ACICLOVIR I.V. σε εξωαγγειακούς ιστούς. Οι μηχανικές αντλίες της έγχυσης είναι περισσότερο επικίνδυνες σε σύγκριση με την έγχυση που βασίζεται στην βαρύτητα.

Νεφρά: απότομες αυξήσεις στα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης αίματος μπορεί περιστασιακά να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση. Αυτό πιστεύεται ότι έχει σχέση με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα και την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενή. Για την αποφυγή αυτής της δράσης το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται κατευθείαν σαν ενδοφλέβια ένεση αλλά με αργή έγχυση διάρκειας μίας ώρας. Ο ασθενής πρέπει να διατηρείται σε κατάσταση επαρκούς ενυδάτωσης. Η νεφρική βλάβη που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση συνήθως επανέρχεται άμεσα στο φυσιολογικό με ενυδάτωση του ασθενή και/ή μείωση της δοσολογίας ή διακοπή του φαρμάκου. Εξέλιξη σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια πάντως μπορεί να εμφανισθεί σε εξαιρετικά ελάχιστες περιπτώσεις.

Ήπαρ: Αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης και των σχετιζόμενων με το ήπαρ ενζύμων. Ηπατίτιδα και ίκτερος έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Νευρολογικές: Αναστρέψιμες νευρολογικές αντιδράσεις όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις, ανησυχία, τρόμος, υπνηλία, ψύχωση, σπασμοί και κώμα έχουν συσχετισθεί με ενδοφλέβια χορήγηση ACICLOVIR I.V., συνήθως σε ιατρικά επιπλεγμένες περιπτώσεις.

4.9 ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η υπέρβαση της ενδοφλέβιας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει κρυσταλλουρία. Υπερδοσολογία με ενδοφλέβια χορηγούμενη ACICLOVIR 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 υπερδοσολογία. Η αιμοκάθαρση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση ACICLOVIR από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας αυτού του φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η ασικλοβίρη είναι αντι-ϊικός παράγοντας εξαιρετικά δραστήριος *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 ασικλοβίρη φωσφορυλιώνεται μετά την είσοδό της σε μολυσμένα από έρπητα κύτταρα προς την ενεργό ένωση τριφωσφορική ασικλοβίρη. Το πρώτο στάδιο σ' αυτή τη διαδικασία εξαρτάται από την παρουσία της κωδικοποιημένης από τον ιό κινάσης της θυμιδίνης. Η τριφωσφορική ασικλοβίρη δρα ως αναστολέας ή υποκατάστατο της ειδικής για τον έρπητα πολυμεράσης DNA προλαβαίνοντας την περαιτέρω σύνθεση DNA από τον ιό χωρίς να επηρεάζει τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες.

5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Από μελέτες με ενδοφλέβια ασικλοβίρη, ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα προσδιορίστηκε σε περίπου 2,9 ώρες. Το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητο από τα νεφρά. Η νεφρική κάθαρση της ασικλοβίρης είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την κάθαρση της κρεατινίνης δείχνοντας ότι η σωληναριακή έκκριση, εκτός από τη σπειραματική διήθηση, συντελεί στην απομάκρυνση του φαρμάκου από τα νεφρά.

Η 9-καρβοξυμεθοξυμεθυλγουανίνη είναι ο μοναδικός σημαντικός μεταβολίτης της ασικλοβίρης και αντιστοιχεί στο 10-15% της δόσης που αποβάλλεται στα ούρα. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής βρέθηκε να είναι 19,5 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της ασικλοβίρης κατά τη διάρκεια αιμοδιάλυσης ήταν 5,7 ώρες. Τα επίπεδα της ασικλοβίρης στο πλάσμα πέφτουν περίπου 60% κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης. 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.

Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ασικλοβίρης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C^{ssmax}) μετά την εντός μίας ώρας έγχυση 5 ή 10mg/kg ασικλοβίρης, ήταν 9,8 και 20,7 micrograms/ml αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα μέσα ελάχιστα επίπεδα που μετρήθηκαν 7 ώρες αργότερα ήταν 0,7 και 2,3 micrograms/ml αντιστοίχως.

Σε παιδιά ηλικίας άνω του ενός έτους που τους χορηγήθηκε δόση 250mg/m² αντί για 5mg/kg και δόση 500mg/m² αντί για 10mg/kg φαρμάκου, παρατηρήθηκαν παρόμοια μέσα μέγιστα (C^{ssmax}) και μέσα ελάχιστα (C^{ssmin}) επίπεδα.

Σε νεογνά (ηλικίας 0-3 μηνών) που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με δόση 10mg/kg ανά 8ωρο υπό μορφή ωριαίας έγχυσης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C^{ssmax}) ήταν 13,8 micrograms/ml, ενώ η αντίστοιχη ελάχιστη (C^{ssmin}) ήταν 2,3 micrograms/ml.

Η τελική ημιπερίοδος ζωής του φαρμάκου στο πλάσμα στους ασθενείς αυτούς ήταν 3,8 ώρες. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονται περίπου στο 50% των αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα.

Η σύνδεση της ασικλοβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (9-33%) και γι αυτό το λόγο δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, που να οφείλονται σε εκτόπιση της ασικλοβίρης από τις θέσεις πρωτεϊνικής σύνδεσής της.

5.3 ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Τα αποτελέσματα μεγάλης σειράς δοκιμασιών μεταλλαξιογένεσης in vitro και in vivo δείχνουν ότι η ασικλοβίρη δεν δημιουργεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Η ασικλοβίρη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες στον αρουραίο και στον ποντικό. Ως επί το πλείστον αναστρέψιμες

ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη σπερματογένεση σε συνδυασμό με γενετική τοξικότητα σε αρουραίους και σκύλους έχουν ανακοινωθεί μόνο σε δόσεις ασικλοβίρης που υπερβαίνουν κατά πολύ εκείνες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά. Έχει διαπιστωθεί ότι τα δισκία ACICLOVIR δεν ασκούν κάποια μόνιμη επίδραση στον αριθμό, στη μορφολογία ή στη κινητικότητα των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την επίδραση του ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια έγχυση στην γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε δύο γενεές ποντικών δεν αποκάλυψαν επίδραση της ασικλοβίρης στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων:

6.2 ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ

Καμία γνωστή.

6.3 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ

6.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

6.5 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ

6.6 ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ / ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ

Η απαιτούμενη δόση ACICLOVIR I.V. για Έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

Το ACICLOVIR I.V. για ενδοφλέβια στάγδην έγχυση δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό. Επομένως, η ανασύσταση ή η αραίωσή του πρέπει να γίνεται είτε σε συνθήκες πλήρως άσηπτες, είτε αμέσως πριν από τη χορήγησή του και η εναπομένουσα ποσότητα του διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

Τα ανασυσταθέντα ή αραιωθέντα διαλύματα δεν πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος:

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ACICLOVIR IV 500 mg
ACICLOVIR IV 250 mg

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ACICLOVIR IV 500 mg
ACICLOVIR IV 250 mg

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ