

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ERPIZON

250 mg/vial

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ERPIZON

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250mg ακυκλοβίρης.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ιο του απλού έρπητα (herpes simplex). Κατά του πρωτογενούς σοβαρής μορφής έρπητα των γεννητικών οργάνων. Κατά της υποτροπής της λοίμωξης από τον ιο 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 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Ενδοφλέβια στάγδην (έγχυση)

#### Δοσολογία

##### Δοσολογία σε Ενήλικες:

Σε παχύσαρκους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται η δόση ενηλίκων χρησιμοποιώντας για τον υπολογισμό ιδανικό βάρος και όχι πραγματικό βάρος σώματος.

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

Σε ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, το ERPIZON 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 της ακυκλοβίρης 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 ERPIZON για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόση 250mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος, κάθε 8 ώρες.

Σε παιδιά με ερπητική εγκεφαλίτιδα, η ακυκλοβίρη 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 της ενέσιμης ακυκλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση σε νεογνά υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Στα νεογνά με λοίμωξη από απλό έρπητα, πρέπει να δίνεται ακυκλοβίρη 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 βαρείες λοιμώξεις έχουν δοκιμασθεί και δόσεις 15-20 mg/kg σωματικού βάρους, επίσης κάθε 8 ώρες. Γενικώς στις βαριές 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 ακυκλοβίρης σε υποτροπιάζουσες νεογνικές ερπητικές λοιμώξεις, βρίσκονται σε εξέλιξη σχετικές μελέτες.

### **Δοσολογία σε ηλικιωμένους:**

Σε ηλικιωμένα άτομα, η συνολική κάθαρση της ακυκλοβίρης από το σώμα μειώνεται παράλληλα με την κάθαρση της κρεατίνης. 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, η ακυκλοβίρη για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστώνται οι ακόλουθες αναπροσαρμογές της δοσολογίας:

<b><i>Κάθαρση κρεατίνης (creatinine clearance)</i></b>	<b><i>Δοσολογία</i></b>
25 – 50 ml/min	5 ή 10 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες
10 – 25 ml/min	5 ή 10 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 24 ώρες
0 (ανουρία) – 10 ml/min	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10 mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες. Σε 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 ακυκλοβίρη 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 ακυκλοβίρης 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 25 mg/ml σε ακυκλοβίρη.

**Συσκευασία**  
250mg/vial

**Όγκος υγρού για την ανασύσταση**  
10ml

Ανάλογα με τη 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 ακυκλοβίρης για έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα ακυκλοβίρης για έγχυση, συγκέντρωσης ακυκλοβίρης 25mg/ml, μπορεί να χορηγηθεί μέσω αντλίας ελεγχόμενου ρυθμού έγχυσης.

Εναλλακτικά το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω για να προκύψει διάλυμα ακυκλοβίρης συγκέντρωσης όχι μεγαλύτερης από 5mg/ml (0.5% w/v), που θα εγχυθεί.

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

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

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

Όταν το ERPIZON 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% w/v) για ενδοφλέβια έγχυση.

Διάλυμα γαλακτικού νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση (διάλυμα Hartmann)

Όταν το ERPIZON για έγχυση αραιώνεται σύμφωνα με το ανωτέρω σχήμα η συγκέντρωση ακυκλοβίρης στο διάλυμα δεν υπερβαίνει το 0,5% w/v.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το ERPIZON δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακυκλοβίρη ή την βαλακυκλοβίρη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η δόση ακυκλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατάλληλα σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να αποφευχθεί η συσσώρευση της ακυκλοβίρης στο σώμα τους (βλ. παράγραφο 4.2.).

Ιδιαίτερη προσοχή, αναφορικά με την νεφρική λειτουργία, πρέπει να δίνεται στους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν ακυκλοβίρη 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 ακυκλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση έχει pH περίπου 11,0 και δεν πρέπει να χορηγείται από του στόματος.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

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

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

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ακυκλοβίρη χρειάζεται προσοχή, κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με φάρμακα που ανταγωνίζονται την απέκκριση της ακυκλοβίρης, 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 ακυκλοβίρης και του αδρανούς μεταβολίτη mecophenolate 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 ακυκλοβίρη με φάρμακα που επηρεάζουν άλλες φάσεις της νεφρικής φυσιολογίας (π.χ cyclosporin, tacrolimus).

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Χρήση κατά την κύηση**

Η καταγραφή περιστατικών χρήσης του φαρμάκου σε εγκύους μετά την κυκλοφορία της ακυκλοβίρης 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 ακυκλοβίρη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και οποιεσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μια κοινή αιτία.

Η χρήση της ακυκλοβίρης για ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να εξετάζεται μόνον όταν τα πιθανά οφέλη υπεραντισταθμίζουν την πιθανότητα αγνώστων κινδύνων.

##### **Τερατογένεση**

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

##### **Χρήση κατά την γαλουχία**

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

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η ακυκλοβίρη για έγχυση χρησιμοποιείται γενικά σε πληθυσμό ασθενών που βρίσκεται στο νοσοκομείο και η πληροφορία για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών συνήθως δεν έχει σχέση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να ερευνηθούν τη δράση της ακυκλοβίρης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι κατηγορίες συχνότητας 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 τη συχνότητα: Πολύ συχνές  $\geq 1/10$ , συχνές  $\geq 1/100$  και  $<1/10$ , όχι συχνές  $\geq 1/1000$  και  $<1/100$ , σπάνιες  $\geq 1/10.000$  και  $<1/1.000$ , πολύ σπάνιες  $<1/10.000$ .

#### **Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος**

Όχι συχνές: Μειώσεις των αιματολογικών δεικτών (αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία).

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:**

Πολύ σπάνιες: Αναφυλαξία

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

Πολύ σπάνιες: Κεφαλαλγία, ζάλη, ανησυχία, σύγχυση, τρόμος, αταξία, δυσαρθρία, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικά συμπτώματα, σπασμοί, υπνηλία, εγκεφαλοπάθεια, κόμα.

Οι ανωτέρω αναστρέψιμες ενέργειες συνήθως εμφανίζονται σε ιατρικά περίπλοκες καταστάσεις.

#### **Αγγειακές διαταραχές:**

Συχνές: Φλεβίτιδα

#### **Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:**

Πολύ σπάνιες: Δύσπνοια

#### **Γαστρεντερικές διαταραχές:**

Συχνές: Ναυτία, εμετός

Πολύ σπάνιες: Διάρροια, κοιλιακά άλγη

#### **Ηπατοχολικές διαταραχές:**

Συχνές: Αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων

Πολύ σπάνιες: Αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης, ίκτερος, ηπατίτιδα

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές: Κνησμός, κνίδωση, εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας)

Πολύ σπάνιες: Αγγειοοίδημα

#### **Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος**

Συχνές: Αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος

Οι απότομες αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος πιστεύεται ότι έχουν 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 (bolus), αλλά με αργή έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

Πολύ σπάνιες: Νεφρικά βλάβη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, άλγος νεφρού.

Ο ασθενής πρέπει να διατηρείται σε κατάσταση επαρκούς ενυδάτωσης. Η νεφρική βλάβη 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 εξαιρετικές περιπτώσεις.

Το άλγος νεφρού μπορεί να σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ σπάνιες: Κόπωση, πυρετός, τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις

Σοβαρές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις που μερικές φορές οδηγούν σε εξέλκωση έχουν εμφανισθεί όταν χορηγείται από λάθος ERPIZON για έγχυση σε εξωαγγειακούς ιστούς.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπέρβαση της ενδοφλέβιας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει κρυσταλλουρία. Υπερδοσολογία με ενδοφλέβια χορηγούμενη ακυκλοβίρη είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της κρεατινίνης ορού, της ουρίας του αίματος και επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια.

Νευρολογικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, κρίσεις σπασμών και κόμα, έχουν συσχετισθεί με υπερδοσολογία. Η αιμοκάθαρση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση ακυκλοβίρης από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας αυτού του φαρμάκου.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793777.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

Η ακυκλοβίρη φωσφορυλιώνεται μετά την είσοδό της σε μολυσμένα από έρπητα κύτταρα προς την ενεργό ένωση τριφωσφορική ακυκλοβίρη. Το πρώτο στάδιο σ' αυτή τη διαδικασία εξαρτάται από την παρουσία της κωδικοποιημένης από τον ιό κινάσης της θυμιδίνης. Η τριφωσφορική ακυκλοβίρη 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 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Από μελέτες με ενδοφλέβια ακυκλοβίρη, ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα προσδιορίστηκε σε περίπου 2,9 ώρες. Το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Η νεφρική κάθαρση της ακυκλοβίρης είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την κάθαρση της κρεατινίνης δείχνοντας ότι η σωληναριακή έκκριση, εκτός από τη πειραματική διήθηση, συντελεί στην απομάκρυνση του φαρμάκου από τους νεφρούς. Η 9-καρβοξυμεθοξυμεθυλγουανίνη είναι ο μοναδικός σημαντικός μεταβολίτης της ακυκλοβίρης 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 ακυκλοβίρης κατά τη διάρκεια αιμόλυσης ήταν 5,7 ώρες. Τα επίπεδα της ακυκλοβίρης 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 στην τελική ημιζωή στο πλάσμα.

Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ( $C^{ss} \max$ ) μετά την εντός μίας ώρας έγχυση 5 ή 10mg/kg ακυκλοβίρης, 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/m<sup>2</sup> αντί για 5mg/kg και δόση 500mg/m<sup>2</sup> αντί για 10mg/kg φαρμάκου, παρατηρήθηκαν παρόμοια μέσα μέγιστα ( $C^{ss} \max$ ) και μέσα ελάχιστα ( $C^{ss} \min$ ) 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 σταθερή κατάσταση ( $C^{ss} \max$ ) ήταν 13,8 micrograms/ml, ενώ η αντίστοιχη ελάχιστη ( $C^{ss} \min$ ) 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 στο 50% των αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα. Η πρωτεϊνική σύνδεση της ακυκλοβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (9-33%) και γι αυτό το λόγο δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, που να οφείλονται σε παρεκτόπιση της ακυκλοβίρης από τις θέσεις πρωτεϊνικής σύνδεσής της.

### **Κλινικές μελέτες**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της ακυκλοβίρης χορηγούμενης από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση, στην ανθρώπινη γυναικεία γονιμότητα. Σε μία μελέτη 20 αρρένων ασθενών με φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων, η χορήγηση ακυκλοβίρης από το στόμα σε δόσεις έως 1g ημερησίως για διάστημα μέχρι 6 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**

#### **Μεταλλαξιόγonos δράση:**

Τα αποτελέσματα μεγάλης σειράς δοκιμασιών μεταλλαξιογένεσης in vitro και in vivo δείχνουν ότι η ακυκλοβίρη δεν δημιουργεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

#### **Καρκινογένεση:**

Η ακυκλοβίρη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες στον αρουραίο και στον ποντικό.

#### **Γονιμότητα:**

Ως επί το πλείστον αναστρέψιμες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη σπερματογένεση σε συνδυασμό με γενετική τοξικότητα σε αρουραίους και σκύλους έχουν ανακοινωθεί μόνο σε δόσεις ακυκλοβίρης που υπερβαίνουν κατά πολύ εκείνες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά. Μελέτες σε δύο γενεές ποντικών δεν αποκάλυψαν επίδραση της ακυκλοβίρης στη γονιμότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υδροξείδιο του νατρίου για την ρύθμιση του pH.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Λυόφιλο: 2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: 12 ώρες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους  $25^{\circ}\text{C}$ .

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε κουτί περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης & χειρισμού**

#### **Χορήγηση:**

Η απαιτούμενη δόση ακυκλοβίρης για έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

Η ακυκλοβίρη για ενδοφλέβια στάγδην έγχυση δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό. Επομένως η ανασύσταση ή η αραίωση του πρέπει να γίνεται είτε σε συνθήκες πλήρως άσηπτες, είτε αμέσως πριν από τη χορήγηση του και η εναπομένουσα ποσότητα του διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται. Τα ανασυσταθέντα ή αραιωθέντα διαλύματα δεν πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE

21ο χλμ Εθν. Οδ. Αθηνών – Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

36159/09

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

6-6-97 / 17-4-2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

30-12-2009