



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 10-10-2005
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 59407

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Β. ΡΗΓΑ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR**.

“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) Την υπ’ αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) “Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ”,
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-116/8-4-2005

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**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ACICLOVIR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε g κρέμας περιέχει 50 mg aciclovir.
Για τα έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Η κρέμα ACICLOVIR ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με ανέπαφο ανοσολογικό σύστημα με δερματικές λοιμώξεις, που προκλήθηκαν από τον ιό του απλού έρπητος (herpes simplex), συμπεριλαμβανομένων και του πρωτοεμφανιζόμενου και του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων και του επιχειλίου έρπητος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η κρέμα ACICLOVIR πρέπει να εφαρμόζεται σε πάσχοντα τμήματα του δέρματος πέντε φορές την ημέρα σε διαστήματα περίπου τεσσάρων ωρών παραλείποντας τη νυκτερινή εφαρμογή.

Η κρέμα ACICLOVIR, θα πρέπει να εφαρμόζεται στην πληγή ή την πληγή που αναμένεται να εμφανισθεί, όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την έναρξη της λοίμωξης.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχισθεί για πέντε ημέρες. Εάν η ίαση δεν είναι πλήρης, η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί για ακόμα πέντε ημέρες το μέγιστο.

4.3 Αντενδείξεις

Η κρέμα ACICLOVIR αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακικλοβίρη, στη βαλακικλοβίρη ή στη προπυλενική γλυκόλη, ή σε κάποιο από τα συστατικά της βάσεως της κρέμας.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Η κρέμα ACICLOVIR δεν συνιστάται για εφαρμογή στους βλεννογόνους όπως στο στόμα, στα μάτια ή στον κόλπο, επειδή μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται για να αποφευχθεί η εκ λάθους εφαρμογή στα μάτια.

Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς θα πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση της από του στόματος χορηγήσεως του aciclovir. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να συστηθεί να συμβουλευθούν τον ιατρό σχετικά με τη θεραπεία οποιασδήποτε λοίμωξης.

Όσον αφορά στον κίνδυνο μόλυνσεως των συντρόφων, είναι σημαντικό να συστηθεί στους ασθενείς με έρπητα των γεννητικών οργάνων, η αποχή από σεξουαλικές δραστηριότητες, εάν οι πληγές είναι ορατές.

Η σοβαρότητα των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ποικίλει ανάλογα με την ανοσοποιητική κατάσταση του ασθενούς, τη συχνότητα και τη διάρκεια των επεισοδίων, την έκταση της πάσχουσας περιοχής του δέρματος και το εάν ή όχι υπάρχουν συστηματικές αντιδράσεις. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να αποτελείται από συμβουλές και συμπτωματική υποστήριξη ή από θεραπεία της αιτίας της νόσου. Τα σωματικά, συναισθηματικά και ψυχο-κοινωνικά προβλήματα, που επιφέρουν οι λοιμώξεις του έρπητα διαφέρουν ανάλογα με τον ασθενή. Για το λόγο αυτό, η επιλογή θεραπείας εξαρτάται από την κατάσταση του κάθε ασθενή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις της ακικλοβίρης με άλλα φάρμακα σε τοπική εφαρμογή δεν είναι γνωστές.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της κρέμας ACICLOVIR κατά τη διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους για να εκτιμηθούν πιθανές επιβλαβείς ενέργειες. Σε δοκιμές σε ζώα, το φάρμακο αποδείχθηκε ότι είναι επιβλαβές. Η συστηματική χορήγηση της ακικλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτές πρότυπες δοκιμές δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες ενέργειες σε κουνέλια, αρουραίους ή ποντικούς. Σε μία μη πρότυπη δοκιμή σε αρουραίους παρατηρήθηκαν σοβαρές διαταραχές στην ανάπτυξη αλλά μόνο μετά από υποδερμική χορήγηση, τόσο υψηλών δόσεων, που πιθανώς προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Η κλινική συσχέτιση είναι αβέβαιη.

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 του ACICLOVIR. Τα στοιχεία αυτά δεν δείχνουν αύξηση στον αριθμό ελαττωματικών γεννήσεων μεταξύ ασθενών που έλαβαν ACICLOVIR 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 χορηγείται κατά την κύηση μόνον εφόσον το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας για τη μητέρα υπεραντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν πως η ακικλοβίρη μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα μετά από συστηματική χορήγηση. Όμως, από στοιχεία φαρμακοκινητικής φαίνεται ότι δεν κατέστη δυνατόν να προσδιοριστούν επίπεδα της ακικλοβίρης μετά την τοπική θεραπεία με ακικλοβίρη. Να μη χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπεραντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο για το βρέφος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της κρέμας ACICLOVIR στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεν είναι πιθανόν να επηρεάζει αρνητικά τις δραστηριότητες αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων δράσεων ως προς τη συχνότητα – Πολύ συχνά $\geq 1/10$, συχνά $\geq 1/100$ και $<1/10$, όχι συχνά $\geq 1/1000$ και $<1/100$, σπάνια $\geq 1/10,000$ και $<1/1000$, πολύ σπάνια $<1/10,000$.

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού

Όχι συχνά

- Παροδικό αίσθημα καύσου ή τσούξιμο μετά την εφαρμογή της κρέμας

ACICLOVIR.

- Ήπια ξήρανση ή απολέπιση του δέρματος
- Κνησμός

Σπάνια

- Ερύθημα
- Δερματίτιδα επαφής μετά την εφαρμογή. Όπου έχουν γίνει δοκιμές ευαισθησίας, οι ουσίες που δημιουργούν την αντίδραση έχουν δείξει ότι συνήθως είναι τα συστατικά της κρέμας παρά η ακικλοβίρη.

Διαταραχές ανοσολογικού συστήματος

Πολύ σπάνια

- Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία μετά από τοπική εφαρμογή ακικλοβίρης δεν είναι πιθανόν να συμβεί λόγω της περιορισμένης διαδερμικής απορρόφησης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη από το στόμα 10g κρέμας ACICLOVIR (500 mg ακικλοβίρης).

Οι από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ενός δισκίου 800mg πέντε φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια 7 ημερών ενδείκνυται για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα.

Ενδοφλέβιες εφάπαξ δόσεις μέχρι των 80mg/Kg σωματικού βάρους χορηγήθηκαν εξ αμελείας χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ακικλοβίρη μπορεί να απομακρυνθεί από το σώμα με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός – ATC: D 06 BB 03

Η ακικλοβίρη είναι ένας αντιϊικός παράγοντας που είναι ιδιαίτερα δραστήριος *in vitro* κατά του απλού έρπητος (HSV), τύπου I και II των ιών ζωστήρα ανεμευλογιάς.

Μετά τη είσοδό της σε ένα μολυσμένο κύτταρο η ακικλοβίρη μετατρέπεται σε δραστήρια τριφωσφορική ακικλοβίρη. Το πρώτο στάδιο αυτής της διαδικασίας απαιτεί την παρουσία της HSV-κωδικοποιημένης κινάσης θυμιδίνης.

Η τριφωσφορική ακικλοβίρη δρα ως αναστολέας και ως υπόστρωμα της ειδικής για τον έρπητα DNA πολυμεράσης, αποτρέποντας την περαιτέρω σύνθεση του DNA του ιού χωρίς να επηρεάζει τις φυσιολογικές κυτταρικές διαδικασίες.

Ιολογία

Η *in vitro* έκθεση των ιών του απλού έρπητος στην ακικλοβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ευαισθησία στους ιούς. Οι ιοί αυτοί συνήθως παρουσιάζουν έλλειψη της κινάσης της θυμιδίνης. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της ακικλοβίρης. Ωστόσο, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως τα στελέχη αυτά είναι λιγότερο ιογόνα.

Παρόμοια στελέχη ιών παρατηρήθηκαν κατά καιρούς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοικτών μελετών σε λίγους, ευρέως και σοβαρά ανοσοανεπαρκείς ασθενείς όπως σε δέκτες μοσχευμάτων μυελού των οστών ή σε ασθενείς με εγγενή, βαρεία συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια.

Η εμφάνιση λοιμώξεων από αυτούς τους ιούς δεν επιδείνωσε την κλινική εικόνα, ενώ σε μερικές περιπτώσεις ο ιός εξαφανίσθηκε πάλι αυτομάτως.

Κατά τη θεραπεία τέτοιων σοβαρά ανοσοανεπαρκών ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή εκδήλωση κατεσταλμένων, ευαίσθητων ιών. Ωστόσο, μακρά κλινική εμπειρία θα πρέπει να παρέχει περισσότερα στοιχεία για το συσχετισμό μεταξύ της *in vitro* ευαισθησίας του ιού και της κλινικής ανταποκρίσεως στη θεραπεία με ακικλοβίρη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ακικλοβίρη διαπερνά το δέρμα. Τα επίπεδα μετά από διαδερμική απορρόφηση υπερβαίνουν τα ελάχιστα αποτελεσματικά επίπεδα στους ιστούς σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεν κατέστη δυνατόν να προσδιορισθούν επίπεδα της ακικλοβίρης στο πλάσμα μετά την τοπική θεραπεία με ακικλοβίρη. Γι' αυτό και τα ακόλουθα στοιχεία βασίζονται σε από του στόματος ή ενδοφλέβια εφαρμογή.

Ο πιο σημαντικός μεταβολίτης είναι ο 9-carboxymethoxymethylguanine και φθάνει στο 10 έως 15% της ποσότητας που απεκκρίνεται στα ούρα. Η ακικλοβίρη του πλάσματος απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη δια των νεφρών (μέσω σπειραματικής διηθήσεως καθώς και μέσω σωληναριακής διηθήσεως).

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 3 ώρες. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες είναι σχετικά χαμηλή (9-33%). Δεν αναμένονται, λοιπόν, αλληλεπιδράσεις που να έχουν σχέση με την εκτόπιση από τις θέσεις δέσμευσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεγάλος αριθμός *in vitro* δοκιμών δείχνουν πως, σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να συμβούν χρωμοσωμικές βλάβες. Κατά τη διάρκεια *in vivo* μελετών, δεν παρατηρήθηκε χρωμοσωμική βλάβη.

Η ακικλοβίρη δεν έδειξε καρκινογόνο δράση σε μακράς διάρκειας μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς.

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

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του ACICLOVIR cream στην γυναικεία γονιμότητα. Σε ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων η χρόνια από του στόματος χορήγηση ακικλοβίρης δεν έδειξε να ασκεί κάποια επίδραση στον αριθμό, στη μορφολογία ή στην κινητικότητα των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Η κρέμα ACICLOVIR δεν προορίζεται για ανάμειξη με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
