ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ZOVIRAX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία	200mg	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 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 του δέρματος και των βλεννογόνων από απλό έρπητα, 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 αντοχή, σπάνια έχει παρατηρηθεί σ' αυτούς τους ασθενείς, όταν κάνουν παρατεταμένη ή επανειλημμένη αγωγή.

- Ανεμευλογιά: η χρήση Zovirax δεν συνιστάται σε βάση ρουτίνας για την άνευ επιπλοκών ανεμευλογιά 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 αυτά 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 ανεμευλογιά 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 σοβαρές αρχικές λοιμώξεις μπορεί να χρειαστεί να παραταθεί.

Σε ασθενείς με σοβαρή 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 ερπητικές λοιμώξεις (λοιμώξεις εκ διαφυγής – break-through infections) όταν λαμβάνουν 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 σε ασθενείς με ανοσολογική βλάβη 200mg με μεσοδιαστήματα 6 ωρών.

Σε ασθενείς με σοβαρή 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 και ανεμευλογιάς:
Για τη θεραπεία των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα και ανεμευλογιά 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 σοβαρή 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 της λοίμωξης. Η θεραπεία δίνει καλύτερα αποτελέσματα εάν αρχίσει όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την εμφάνιση του εξανθήματος.

Δοσολογία σε νεογνά και παιδιά

Για τη θεραπεία της ανεμευλογιάς σε παιδιά:

6 ετών και άνω:	800 mg τέσσερις φορές την ημέρα
2 - < 6 ετών:	400 mg τέσσερις φορές την ημέρα
Κάτω των 2 ετών:	200 mg τέσσερις φορές την ημέρα

Η δοσολογία μπορεί να υπολογιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ως 20mg/kg βάρους σώματος, (όχι πάνω από 800mg) τέσσερις φορές την ημέρα, για 5 ημέρες.

Θεραπεία και προφύλαξη απλού έρπητα:

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

Για τη θεραπεία λοιμώξεων από απλό έρπητα νεογνών συνιστάται η χορήγηση ενδοφλέβιας ακικλοβίρης.

Καταστολή απλού έρπητα και θεραπεία έρπητα ζωστήρα:

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 δυσλειτουργία

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται ακικλοβίρη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Θα πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση.

Στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τους ιούς του απλού έρπητα (HSV) 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. Ωστόσο για ασθενείς, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10ml/λεπτό) συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης σε 200mg δύο φορές την ημέρα, περίπου ανά 12ωρο.

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 τον ιό ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα (VZV), συνιστάται να αναπροσαρμόζεται η δόση σε 800mg δύο φορές την ημέρα, κατά διαστήματα 12 ωρών, για ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερο από 10ml/λεπτό) και σε 800mg τρεις φορές την ημέρα, περίπου ανά 8ωρο, για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης της τάξεως των 10-25ml/λεπτό).

Στην προφύλαξη των λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οι συνιστώμενες δόσεις από το στόμα δεν θα οδηγήσουν σε συσσώρευση της ακικλοβίρης πάνω από τα επίπεδα που έχουν καθοριστεί για την ασφαλή ενδοφλέβια έγχυση. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
(κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 10 ml/min) συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης σε 200 mg δύο φορές την ημέρα, περίπου ανά 12ώρο.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφρικής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένους και η δοσολογία να αναπροσαρμόζεται αναλόγως (βλέπε δοσολογία σε νεφρική δυσλειτουργία παραπάνω).
Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση των ηλικιωμένων ασθενών που παίρνουν μεγάλες δόσεις Zovirax.

<u>Χορήγηση</u>

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 Β.Ρ. ή με διάλυμα μη κρυσταλλικής σορβιτόλης 70% Β.Ρ.

4.3 Αντενδείξεις

Τα δισκία και το εναιώρημα αντενδείκνυνται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι υπερευαίσθητοι στην ακικλοβίρη ή στη βαλακικλοβίρη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επαρκής ενυδάτωση πρέπει να διατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ή υψηλές δόσεις ακικλοβίρης.

Ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας αυξάνεται με τη ταυτόχρονη χορήγηση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους ασθενείς:
Η ακικλοβίρη απεκκρίνεται μέσω νεφρικής κάθαρσης, επομένως η δόση πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία και επομένως πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για μείωση της δόσης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Τόσο οι ηλικιωμένοι ασθενείς όσο και οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις τέτοιων καταστάσεων.Στις αναφερθείσες περιπτώσεις αυτές οι αντιδράσεις ήταν γενικά αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

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.

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 οποιεσδήποτε 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 σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία με ακικλοβίρη είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανάδυση ανθεκτικών ιών με μειωμένη ευαισθησία που να μην ανταποκρίνονται σε συνεχή θεραπεία με ακικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ακικλοβίρη απεκκρίνεται κυρίως με τα ούρα αμετάβλητη, μέσω ενεργητικής νεφρικής έκκρισης. Συγχορηγούμενα 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 mecophenolate mofetil, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση, έχουν φανεί όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγούνται. Πάντως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας καθώς η ακικλοβίρη έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Μία πειραματική μελέτη σε πέντε άρρενες υποδεικνύει ότι η συγχορήγηση με ακικλοβίρη αυξάνει την AUC της συνολικά χορηγούμενης θεοφυλλίνης κατά 50% περίπου. Συνιστάται η μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με ακικλοβίρη.

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 Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και θηλασμός

Γονιμότητα
Βλέπε κλινικές μελέτες στην παράγραφο 5.2.

Εγκυμοσύνη
Η χρήση ακικλοβίρης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη αντισταθμίζουν την πιθανότητα αγνώστων κινδύνων.
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 οποιεσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μία κοινή αιτία. Η συστηματική χορήγηση ακικλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτές συνήθεις δοκιμασίες δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικά ή τερατογόνα αποτελέσματα σε κουνέλια ή αρουραίους. Σε μη συνήθεις δοκιμασίες σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες, αλλά μόνο μετά από τόσο υψηλές υποδόριες δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι αβέβαιη.

Θηλασμός
Μετά από του στόματος χορήγηση 200 mg ακικλοβίρης πέντε φορές την ημέρα ανιχνεύτηκε ακικλοβίρη στο μητρικό γάλα, σε συγκεντρώσεις από 0,6 έως 4,1 φορές των αντίστοιχων επιπέδων στο πλάσμα. Τα επίπεδα αυτά δυνητικά θα εκθέσουν τα θηλάζοντα βρέφη σε δόσεις ακικλοβίρης έως 0,3 mg/kg/ημερησίως. Επομένως απαιτείται προσοχή εάν η ακικλοβίρη χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

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 ερευνήσουν 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 συχνοτήτων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω είναι κατά προσέγγιση. Για τις περισσότερες ανεπιθύμητες 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 >1/10, συχνές >1/100 έως <1/10, όχι συχνές >1/1000 έως <1/100, σπάνιες >1/10000 έως <1/1000, πολύ σπάνιες <1/10000.

<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</u>

Πολύ σπάνιες: Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία

<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>

Σπάνιες: Αναφυλαξία

<u>Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>

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.

<u>Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές</u>

Σπάνιες: Δύσπνοια

<u>Γαστρεντερικές διαταραχές</u>

Συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακά άλγη

<u>Ηπατοχολικές διαταραχές</u>

Σπάνιες: Αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών ενζύμων
Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα, ίκτερος

<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και κλινικά σημεία:

Η ακικλοβίρη απορροφάται μόνο μερικώς από τον γαστρεντερικό σωλήνα. 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 αιμοκάθαρση 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-ιικός 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 κωδικοποιουμένης από τον ιό κινάσης της

θυμιδίνης. Η τριφωσφορική ακικλοβίρη δρα ως αναστολέας ή υποκατάστατο της ειδικής για τον έρπητα DNA πολυμεράσης, προλαμβάνοντας την περαιτέρω σύνθεση DNA από τον ιό χωρίς να επηρεάζει τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες.

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, βαρειά 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 ανάπτυξη μη ευαίσθητων ιών. Ωστόσο, απαιτείται μακρά κλινική εμπειρία που 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 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 μg/ml. Οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από δόσεις 800mg ακικλοβίρης, χορηγούμενες ανά τετράωρο, ήταν 1,56 μg/ml και 0,79 μg/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 συνδυασμο με τη σπειραματική διήθηση, συντελεί στην απομάκρυνση του φαρμάκου από τους νεφρούς.

Η 9-καρβοξυμεθοξυμεθυλγουανίνη 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 αιμοδιΰλισης ήταν 5,7 ώρες. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα πέφτουν περίπου 60% κατά τη διάρκεια της αιμοδιΰλισης. 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 Νατριούχο Αμυλο
Ποβιδόνη
Χρωστική FD & C Μπλε No2 (τα δισκία 200mg), ή Οξείδιο του Σιδήρου Ερυθρό E172 (τα δισκία 400mg)
Στεατικό Μαγνήσιο

Διασπειρόμενα δισκία

Εκδοχα: Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
Πυριτικό άλας Αλουμινίου Μαγνησίου
Γλυκολικό Νατριούχο 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:	The Wellcome Foundation Ltd, England.
Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε Λεωφ. Κηφισίας 266 152 32 Χαλάνδρι Τηλ: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Δισκία 200mg	7-1-1985
Διασπειρόμενα δισκία 800mg	1-4-1995
Πόσιμο εναιώρημα 400Mg/5ml	1-9-1991

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ