

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİRAX 250 mg İ.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;
250 mg asiklovir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit45,2 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Herpes simplex enfeksiyonları*: ASİRAX bağışıklık sistemi bozulmuş kişilerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ilk ve tekrarlayan deri ve mukozal *herpes simplex (HSV1 ve HSV2)* tedavisinde endikedir.

Genital herpes ile ilk enfeksiyonda: ASİRAX bağışıklık sistemi sağlam hastalarda şiddetli ilk genital herpes epizodu tedavisinde endikedir.

Herpes simplex ensefaliti: ASİRAX *Herpes simplex* ensefaliti tedavisinde endikedir.

Neonatal *Herpes simplex* virüs enfeksiyonu: ASİRAX neonatal herpes enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Varicella zoster* enfeksiyonları: ASİRAX bağışıklık sistemi bozulmuş kişilerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Herpes zoster (zona)* enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Obez hastalarda doz hastanın gerçek kilosuna göre değil, ideal kilosuna göre tavsiye edilen yetişkin dozunda verilmelidir.

Erişkinlerde:

ASİRAX, *Herpes simplex* (*Herpes encefaliti* dışında) veya *Varicella zoster* enfeksiyonu bulunan hastalara böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir, 5 mg/kg dozunda verilmelidir. *Herpes encefaliti* olan hastalara böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı temin edilerek 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda verilmelidir. ASİRAX i.v. ile tedavi genellikle 5 gün sürer ancak bu durum hastanın durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı göre değişebilir. *Herpes encefaliti* tedavisi genellikle 10 gün sürer. Yenidoğan herpes tedavisi ise genellikle 14-21 gün sürer.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların *Herpes simplex* enfeksiyonlarının profilaksisi için tedavi süresi risk teşkil eden periyod ile belirlenir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir, 5 mg/kg dozunda verilmelidir.

Varicella zoster enfeksiyonlarında böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla ASİRAX 8 saatte bir 5 mg/kg dozunda verilmelidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Varicella zoster* enfeksiyonları tedavisinde böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

ASİRAX'ın gerekli dozu 1 saat kadarlık bir sürede yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ASİRAX dikkatle uygulanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. *Herpes simplex* tedavi dozu kreatinin klirensine göre erişkin ve adolesanlarda ml/dk, bebek ve 13 yaşın altındaki çocuklarda ml/dk/1,73 m² birimlerine göre ayarlanır.

Doza ilişkin uyarlamalar aşağıda verilmiştir:

Tablo 1: *Herpes simplex* enfeksiyonları için böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan erişkin ve adolesanlarda ASİRAX i.v. doz ayarlanması

<u>Kreatinin klirensi</u>	<u>Doz</u>
25-50 mL/dk	Önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg) 12 saatte bir verilmelidir.
10-25 mL/dk	Önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg veya 500 mg/m ²) 24 saatte bir verilmelidir.
0 (anürik)-10 mL/dk	Önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Hemodiyaliz uygulanan hastalar	Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, yukarıda önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir ve diyaliz sonrası uygulanmalıdır.

Tablo 2: *Herpes simplex* enfeksiyonları için böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan yenidoğan, bebekler ve çocuklarda ASİRAX i.v. doz ayarlanması

<u>Kreatinin klirensi</u>	<u>Doz</u>
25-50 mL/dk/1,73 m ²	Önerilen doz (20 mg/kg veya 250 veya 500 mg/m ²) 12 saatte bir verilmelidir.
10-25 mL/dk/1,73 m ²	Önerilen doz (20 mg/kg veya 250 veya 500 mg/m ²) 24 saatte bir verilmelidir.
0 (anürik)-10 mL/dk/1,73 m ²	Önerilen doz (20 mg/kg veya 250 veya 500 mg/m ²) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Hemodiyaliz uygulanan hastalar	Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, yukarıda önerilen doz (20 mg/kg veya 250 ya da 500 mg/m ²) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir ve diyaliz sonrası uygulanmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda *Varicella* ve *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak ASİRAX için Tablo 1 ve Tablo 2'ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ve infantlarda ASİRAX dozu vücut yüzeyi alanına göre hesaplanır.

Herpes simplex (*Herpes encefaliti* dışında) enfeksiyonunun tedavisinde; 3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ve infantlarda böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 250 mg/m² vücut yüzeyi dozunda ASİRAX uygulanmalıdır. *Herpes encefaliti* tedavisinde ise 8 saatte bir 500 mg/m² vücut yüzeyi dozunda ASİRAX uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan çocuklarda doz böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bağışıklık sistemi baskılanmış 3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ve infantlarda *Herpes simplex* profilaksisi için böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 250 mg/m² vücut yüzeyi dozunda ASİRAX uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan çocuklarda doz böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ve infantlarda *Varicella zoster* enfeksiyonu tedavisi için böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 250 mg/m² vücut yüzeyi dozunda ASİRAX uygulanmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda ve infantlarda *Varicella zoster* tedavisi için böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 500 mg/m² vücut yüzeyi dozunda ASİRAX uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan çocuklarda doz böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda vücut toplam asiklovir klirensi, kreatinin klirensine paralel olarak azalır. Kreatinin klirensi azalmış olan yaşlı hastalarda doz azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Diğer:

Yenidoğanlar: Yenidoğanlarda ASİRAX dozu vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Bilinen veya şüpheli neonatal herpes enfeksiyonlarında önerilen tedavi dozlaması her 8 saatte bir vücut ağırlığına göre 20 mg/kg ASİRAX'dır. Yaygın hastalık veya santral sinir sistemi hastalığında 21 gün boyunca her 8 saatte bir 20 mg/kg ASİRAX'dır. Ciltte ve muköz membranlarda sınırlı kalan hastalıklarda ise tedaviye 14 gün devam edilmeli.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Asiklovir veya valasiklovire aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşlı hastalar ve böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanım

Asiklovir renal klirens yoluyla elimine edilir ve bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Asiklovir kullanılan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olması durumunda doz ayarlaması yapılması ve hidrasyona dikkat edilmesi gerekir.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması muhtemeldir. Bu nedenle, bu grup hastalarda doz azaltılma ihtiyacı dikkate alınmalıdır. Hem yaşlı hastalar hem de böbrek bozukluğu olan hastalarda nörolojik yan etki gelişme riski yüksektir ve bu etkilerin varlığı yakından izlenmelidir. Rapor edilmiş vakalarda, bu reaksiyonlar genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Tüm hastalar özellikle aktif lezyonları mevcut olduğunda, potansiyel olarak virüs bulaştırmalarının önlenmesi konusunda uyarılmalıdır.

Yüksek dozlarda (*Herpes ensefalitinde* olduğu gibi) ASİRAX uygulanan hastalarda, özellikle dehidrate olanlarda ya da herhangi bir böbrek bozukluğu bulunanlarda, böbrek fonksiyonlarına özel dikkat gösterilmelidir. ASİRAX hazırlandığında pH'ı yaklaşık 11 olduğundan, ağızdan uygulanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 26 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önemli bir etkileşim belirlenmemiştir.

Asiklovir aktif renal tübüler sekresyon ile değişmeden idrarla atılır. Bu mekanizma ile yarışan ve asiklovir ile birlikte verilen herhangi bir ilaç asiklovir plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Probenesid ve simetidin bu mekanizma ile asiklovirin plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanı artırır ve renal klirensini azaltır. Ancak asiklovir geniş bir terapötik indekse sahip olduğu için herhangi bir doz ayarlamasına gerek kalmaz.

İntravenöz ASİRAX alan hastalarda aynı zamanda, eliminasyon için asiklovir ile yarışan ilaçlar da kullanılacaksa, her iki ilacın veya metabolitlerinin plazma değerleri yükselebileceğinden uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Asiklovir; transplant hastalarında immün supresan olarak kullanılan yüksek doz mikofenolat ile birlikte kullanıldığında, mikofenolatın inaktif metabolitinin ve asiklovirin plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan artar.

Renal fizyolojiyi etkileyen ilaçlarla beraber (siklosporin, takrolimus) ASİRAX kullanılırken (renal fonksiyonlarda olabilecek değişiklikler için hasta monitorize edilerek) dikkatli olmak gereklidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovirin gebelik üzerinde ya da fetüsün/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde

yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Asiklovir pazara çıktıktan sonra herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan bayanlarda gelişen gebelikler, gebelik kayıtları halinde dökümante edilmiştir. Bu kayıtlardan elde edilen bulgular, tüm popülasyon ile asiklovir kullanan hastalarda görülen doğum kusurları sayısı karşılaştırıldığında bir artış olmadığını göstermiştir ve herhangi bir doğum kusuru genel bir neden ne sürmek için daha önce rastlanmamış bir özellik veya tutarlı bir patern göstermemiştir.

Asiklovirin kullanımı ancak potansiyel yararların bilinmeyen muhtemel risklere ağır bastığı durumlarda dşnlmelidir.

Laktasyon dönemi

200 mg asiklovirin günde 5 kez oral uygulanmasını takiben asiklovir anne sütünde bu dozda ulaşılan plazma düzeylerinin 0,6-4,1 katı konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu düzeyler anne sütü ile beslenen bebeklerin 0,3 mg/kg/gün'e kadar asiklovir dozuna maruz kalmaları ihtimalini gösterir. Bu nedenle emziren anneye ASİRAX uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bkz: Klinik alışmalar

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastaların klinik durumu ve asiklovirin advers etki profili akılda bulundurulmalıdır. Asiklovirin araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar ile ilişkili aşağıdaki sıklık kategorileri tahminidir. Çoğu olay için insidans ile ilgili uygun veriler mevcut değildir. İlaveten, advers olay insidansı endikasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematolojik bulgularda düşüş (Anemi, lökopeni, trombositopeni).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik sendromlar, ajitasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş ağrısı, sersemlik, tremor, ataksi, dizartri, konvülziyonlar, somnolans, ensefalopati, koma

Yukarıdaki etkiler (Psikiyatrik ve sinir sistemi hastalıkları) genellikle geri dönüşümlüdür ve özellikle renal yetmezliği olan ve önerilen dozun üzerinde doz alan veya diğer predispozan faktörlere sahip hastalarda rapor edilmişlerdir (Bkz. Bölüm 4.4).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma,

Çok seyrek: Diyare, abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer ile ilişkili enzimlerde geçici artışlar

Çok seyrek: Bilirubinde geçici artışlar, hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, döküntü (fotosensivite dahil)

Çok seyrek: Anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kan üre ve kreatininde yükselme

Kan üre ve kreatinin seviyelerinde hızlı artışlar pik plazma seviyeleri ve hastanın hidrasyon durumu ile ilişkilidir. Bu etkiyi önlemek için ilaç intravenöz olarak uygulandığında bolus enjeksiyon şeklinde verilmemeli, 1 saatlik periyot içinde infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, renal bozukluk, renal ağrı

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Renal bozukluk genellikle, hastanın rehidrasyonu, ilacın dozunun azaltılması ya da ilacın bırakılması ile düzelmiştir. İstisnai olarak akut renal yetmezliğe dönüştüğü gözlenmiştir.

Renal ağrı, renal yetmezlikle alakalı olabilir.

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Yorgunluk, ateş, lokal inflamatuvar reaksiyonlar

Cildin bozulmasına yol açan ciddi lokal inflamatuvar reaksiyonlar asiklovir ekstraselüler dokulara uygulandığında görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

İntravenöz olarak asiklovirin yüksek dozda alınması ile serum kreatinin ve kan üre düzeylerinde artma görülür ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İntravenöz asiklovirin yüksek dozda alınması konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon ve nöbetlerle seyreden nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir.

Tedavi

Toksisite belirtileri gösteren hasta yakın olarak izlenmelidir. Hemodiyaliz asiklovirin kandan atılmasını önemli ölçüde artırır ve semptomatik doz aşımı durumunda tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Nükleozidler ve nükleotidler (Ters transkriptaz inhibitörleri hariç)

ATC kodu: J05AB01

Asiklovir *Herpes simplex* virüs (HSV) tip 1 ve 2, *Varicella zoster* virüs (VZV), *Epstein Barr* virüs (EBV) ve *Cytomegalovirus* (CMV) dahil insan herpes virüslerine karşı *in vitro* ve *in vivo* inhibitör etkisi olan sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Asiklovir hücre kültüründe en yüksek antiviral etkililiği HSV-1'e karşı gösterir, bunu (azalan bir etkinlik sırasıyla) HSV-2, VZV, EBV ve CMV izler. Asiklovirin HSV-1, HSV-2, VZV, EBV ve CMV'ye karşı inhibitör etkisi yüksek seçicilik gösterir. Enfekte olmamış ve normal hücrelerdeki timidin kinaz (TK) enzimi asikloviri bir substrat olarak etkin bir şekilde kullanmaz. Bu nedenle asiklovirin memeli konak hücrelerine karşı toksisitesi düşüktür; oysa HSV, VZV ve EBV'nin kodladığı TK asikloviri bir nükleozid analogu olan asiklovir monofosfata çevirir ve daha sonra hücresel enzimler bunu difosfat ve trifosfata dönüştürürler. Asiklovir trifosfat virüsün DNA polimerazını etkileyerek virüs DNA'sına girer, zincirin sonlanmasını sağlayarak virüs DNA replikasyonunu inhibe eder.

Ağır immün yetersizliği olanlarda uzun ve tekrarlayan asiklovir tedavisi, sürdürülen asiklovir tedavisine yanıt vermeye duyarlılığı azalmış virüs suşlarının oluşmasına yol açabilir. Duyarlılığı azalmış olan klinik izolatların çoğunda göreceli olarak viral TK yoktur, ancak bazı suşlarda viral TK ve DNA polimerazın farklı olduğu da saptanmıştır. HSV izolatlarının *in vitro* asiklovire maruz kalması da daha az duyarlı suşların oluşmasına sebep olabilir. HSV izolatlarının *in vitro* duyarlılığı ile asiklovir tedavisine cevap arasındaki ilişki henüz açıklık kazanmamıştır.

Tüm hastalar, özellikle aktif lezyonlar görülmeye başlandığında, virüsü yayma potansiyelinden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Yetişkinlerde 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, veya 10 mg/kg'lık dozların 1 saatlik infüzyonundan sonra elde edilen C_{ss} maks değerleri sırasıyla 22,7 μ mol (5,1 mcg/ml), 43,6 μ mol (9,8 mcg/ml), ve 92 μ mol (20,7 mcg/ml)'dir. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri (C_{ss} min) sırasıyla 2,2 μ mol (0,5 mcg/ml), 3,1 μ mol (0,7 mcg/ml) ve 10,2 μ mol (2,3 mcg/ml)'dir. 1 yaşın üstündeki çocuklarda, 5mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozlar yerine 250 mg/m² ve 500 mg/m²'lik dozlar kullanıldığında elde edilen ortalama en yüksek (C_{ss} maks) ve en düşük (C_{ss} min) değerleri benzerdir. 10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), C_{ss} maks'ın 61,2 μ mol (13,8 mcg/ml) ve C_{ss} min'de 10,1 μ mol (2,3 mcg/ml) olduğu görülmüştür. Her 8 saatte bir 15 mg/kg'lık dozla tedavi edilen ayrı bir neonatal grubunda C_{maks} 83,5 μ mol (18,8 mcg/ml) ve C_{min} 14,1 μ mol (3,2 mcg/ml) ile yaklaşık olarak dozla orantılı yükselmeler gözlenmiştir.

Dağılım:

Beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeyleri plazma düzeylerinin yaklaşık %50'sidir. Plazma proteinlerine bağlanma göreceli olarak düşük (%9-%33 arası) olup, bu nedenle ilaç etkileşimleri beklenmez.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

İntravenöz asiklovir ile yapılan çalışmalar erişkinlerde terminal plazma yarı ömrünün yaklaşık 2,9 saat olduğunu göstermektedir. İlacın çoğu değişime uğramadan böbreklerden atılır. Asiklovirin böbrek klirensi, kreatinin klirensinden daha yüksektir; bu, ilacın böbrekler yolu ile atılmasında glomerül filtrasyonuna ek olarak tübüler sekresyonun da katkıda bulunduğunu gösterir. Asiklovirin tek önemli metaboliti olan 9-karboksimetoksi-metilguanin idrarda saptanan ilacın %10-15'ini oluşturur. Asiklovir 1 g probenesidden bir saat sonra verildiğinde terminal yarı ömrü ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan sırasıyla %18 ve %40 artar.

10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), terminal plazma yarılanma ömrü 3,8 saat olarak belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda artan yaşla kreatinin klirensinde görülen azalmaya bağlı olarak total vücut klirensi de düşer, ancak terminal plazma yarı ömründe çok az bir değişme olur. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ortalama terminal yarı ömür 19,5 saat olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz sırasında ortalama asiklovir yarı ömrü 5,7 saattir. Plazma asiklovir düzeyleri diyaliz sırasında %60 oranında düşmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalar

Kadın fertilitesi üzerine i.v. infüzyon veya oral formülasyonların etkisi hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. Sperm miktarı normal olan 20 erkek hastada yapılan çalışmada, 6 ay boyunca her gün 1 g oral asiklovir uygulaması sonucu sperm miktarı, motilite veya morfolojisi üzerine klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

Klinik olmayan bilgiler

Mutajenite

İn vivo ve *in vitro* mutajenite testlerinin geniş kapsamlı sonuçları, asiklovirin erkekte genetik bir risk rolünün olmadığını göstermiştir.

Karsinojenite

Farelerde ve sıçanlardaki uzun süreli çalışmalarda karsinojenik olduğuna rastlanmamıştır.

Fertilite

Sıçanlarda ve köpeklerde tüm toksisiteyle ilişkili spermatojenez üzerine çoğunlukla geri dönüşümlü advers etkiler, sadece yüksek asiklovirin sistemik dozlarında rapor edilmiştir. Farelerde yapılan iki jenerasyon çalışması fertilite üzerine oral olarak alınan asiklovirin herhangi bir etkisini ortaya koymamıştır.

Teratojenite

Uluslararası olarak kabul edilen standart testlerinde asiklovirin sistemik uygulanması farelerde, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik veya embriyotoksik etkilere neden olmamıştır.

Sıçanlarda yapılan standart olmayan bir çalışmada, fetal anormallikler gözlenmiştir fakat sadece yüksek subkütanöz dozları takiben maternal toksisite meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik kanıtları kesin değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Rapor edilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

ASİRAX antimikrobiyal koruyucu içermez. Bu nedenle, sulandırma ve seyreltme işlemleri ya tamamen aseptik koşullarda ya da kullanımdan hemen önce yapılmalı ve kullanılmamış çözeltiler atılmalıdır. Sulandırılmış ya da seyreltilmiş çözeltiler buzdolabına konulmamalıdır. Önerilere uygun olarak hazırlanmış ya da seyreltilmiş çözeltiler 15-25°C’de 12 saate kadar fiziksel ve kimyasal olarak stabil kalabilirler.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

250 mg liyofilize toz içeren, 15 ml kapasiteli, 1 adet tip I, renksiz, cam flakon içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sulandırma

ASİRAX, 10 ml enjeksiyonluk su ya da %0,9 a/h'lik sodyum klorür intravenöz infüzyon sıvısı eklenerek kullanıma hazır hale getirilmelidir. Bu işlem sonucu her ml'de 25 mg asiklovir içeren bir çözelti elde edilir. Hesap edilen dozdan kullanılacak flakon sayısı saptanmalıdır. Her flakonun sulandırmak için, önerilen miktarda infüzyon sıvısı ilave edilmeli ve flakon içeriği tamamen çözülünceye kadar hafifçe çalkalanmalıdır. ASİRAX belirtilen şekilde hazırlandıktan sonra hız-kontrollü infüzyon pompası aracılığıyla da uygulanabilir. Çocuklar ve yenidoğanlar için, doz 100 mg veya daha az olabileceğinden, gereken hacimde hazırlanmış çözeltiye, seçilmiş infüzyon sıvısından 4 ml'ye (100 mg asiklovir) 20 ml infüzyon sıvısı olacak şekilde karıştırılmalıdır. Alternatif olarak sulandırılarak elde edilen çözelti 5 mg/ml'den (%0,5 a/h) daha yüksek asiklovir konsantrasyonu oluşturmayacak şekilde daha fazla seyreltilerek infüzyon olarak uygulanabilir. Gerekli hacimde hazırlanmış çözelti aşağıda önerilen infüzyon sıvılarından seçilen birine katılmalı ve sonra iyice karışması için çalkalanmalıdır. Erişkinler için %0,5 a/h'in bir miktar altında asiklovir konsantrasyonları oluşsa bile 100 ml'lik infüzyon sıvısı torbalarının kullanılması önerilir. Böylece 250 ile 500 mg arasındaki asiklovir dozları için (10-20 ml hazırlanmış çözelti) 100 ml içeren bir infüzyon torbası kullanılabilir. 500-1000 mg'lık dozlar için ikinci bir 100 ml'lik infüzyon torbası kullanılmalıdır. Önerilen şekilde sulandırıldığı takdirde asiklovirin aşağıdaki infüzyon sıvıları ile geçimli olduğu ve oda sıcaklığında (15°C-25°C) 12 saate kadar stabil kaldığı bilinmektedir. Sodyum klorür (%0,45 a/h ve %0,9 a/h) intravenöz infüzyon BP; sodyum klorür (%0,18 a/h) ve glikoz (%4 a/h) intravenöz infüzyon BP; sodyum klorür (%0,45 a/h) ve glikoz (%2,5 a/h) intravenöz infüzyon BP; Bileşik sodyum laktat intravenöz infüzyon BP (Hartmann çözeltisi) yukarıdaki tarife uygun olarak seyreltildiğinde ASİRAX, %0,5 a/h'den yüksek olmayan bir asiklovir konsantrasyonu verir.

Hiçbir antimikrobiyal koruyucu eklenmemiş olduğundan, sulandırma ve seyreltme işlemleri tamamen aseptik koşullarda, tercihen kullanımdan önce yapılmalı ve kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır. İnfüzyondan önce ya da infüzyon sırasında çözeltide bulanıklık ya da kristalleşme olursa preparat atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/375

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ