

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOVİRAX Forte 400 mg/5 ml süspansiyon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asiklovir.

Her 5 ml, 400 mg asiklovir içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 ml için:

Sorbitol çözeltisi : 2,25 g

Metil parahidroksibenzoat : 5 mg

Propil parahidroksibenzoat : 1 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon.

Beyaz renkli, portakal tadında.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Esas olarak ilk ve tekrarlayan genital *Herpes simplex* enfeksiyonları dahil olmak üzere, derinin ve mukoz membranların *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisinde,
- Bağışıklık sistemi normal hastalarda tekrarlayıcı *Herpes simplex* enfeksiyonlarının supresyonunda (nükslerin önlenmesinde),
- *Varicella* (suçiçeği) enfeksiyonlarında ve *Herpes zoster* (zona) enfeksiyonunda endikedir.

Zona tedavisine erken başlandığında, ZOVİRAX'ın ağrının giderilmesinde faydalı etkisi olduğu ve post herpetik nevralji görülme sıklığını azalttığı görülmüştür.

- Bağışıklığı yetersiz hastalarda *Herpes simplex* enfeksiyonlarının profilaksisi için endikedir.
- Genellikle ilerlemiş HIV hastalığında (CD4+ hücre sayısı <200/mm³ olan AIDS veya ciddi ARC hastalarını içerir) veya kemik iliği naklini takiben ciddi bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda profilakside endikedir. Çalışmalar, oral ZOVİRAX'ın antiretroviral tedavi ile birlikte verildiğinde ilerlemiş HIV hastalığı bulunan hastaların mortalitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Bir aylık intravenöz ZOVİRAX tedavisinden sonra verilen oral ZOVİRAX kemik iliği alıcılarının mortalitesini düşürmüştür. Bunlara ek olarak, oral ZOVİRAX *herpes* virüs hastalığında etkili profilaksi sağlar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

Herpes simplex tedavisi: Günde 5 kez ZOVİRAX 200 mg (2,5 ml); ortalama 4 saatlik aralarla, gece dozu atlanarak alınmalıdır. Tedaviye 5 gün devam edilmelidir, ancak şiddetli başlayan enfeksiyonlarda sürenin uzatılması gerekebilir. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda

(örneğin, kemik iliği nakli sonrası) ya da bağırsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda doz iki misline, 400 mg'a (5 ml), çıkarılabilir ya da alternatif olarak intravenöz uygulamaya geçilebilir. Tedaviye enfeksiyon başladıktan sonra en kısa zamanda başlamak gerekir. Tekrarlayan ataklar için bu dönem tercihen prodrom dönemi ya da lezyonların ilk ortaya çıktığı dönemdir.

Herpes simplex'in baskılanması (supresyonu): Bağışıklık sistemi normal hastalarda *Herpes simplex* enfeksiyonunun baskılanması için ZOVİRAX 200 mg (2,5 ml) yaklaşık 6 saatlik aralarla günde 4 kez alınmalıdır. Birçok hastada günde 2 kez, yaklaşık 12 saatte bir alınan 400 mg'lık (5 ml) dozlar yeterli olmuştur. Dozun azaltılarak, ZOVİRAX 200 mg (2,5 ml) dozun günde 3 kez 8 saatlik aralarla alınması hatta günde 2 kez 12 saatlik aralarla alınması da yeterli olabilir. Bazı hastalar günlük toplam 800 mg (10 ml) ZOVİRAX kullanımına rağmen enfeksiyonla karşılaşabilirler. Hastalığın doğal seyrindeki olası değişiklikleri gözleyebilmek amacı ile periyodik olarak 6-12 ayda bir tedaviye ara verilmelidir.

Herpes simplex profilaksisi: Bağışıklığı yetersiz hastalarda *Herpes simplex* enfeksiyonlarının profilaksisi için ZOVİRAX 200 mg (2,5 ml) günde 4 kez yaklaşık 6 saatte bir uygulanmalıdır. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örneğin, kemik iliği nakli sonrası) ya da bağırsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda doz iki misline, 400 mg'a (5 ml), çıkarılabilir ya da alternatif olarak intravenöz uygulamaya geçilebilir. Profilaktik tedavinin süresi riskli dönemin süresine göre belirlenir.

Varicella ve Herpes zoster tedavisi: *Varicella* ve *Herpes zoster* için 800 mg (10 ml) ZOVİRAX günde 5 kez, yaklaşık 4 saat arayla, gece dozu atlanarak alınmalıdır. Tedavi 7 gün sürmelidir. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örneğin, kemik iliği nakli sonrası) ya da bağırsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda intravenöz uygulama yapılabilir. Enfeksiyon başladığında tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Döküntü ortaya çıkar çıkmaz başlanan tedavi çok daha iyi sonuçlar vermektedir.

Ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalar: ZOVİRAX 800 mg (10 ml) günde 4 kez, yaklaşık olarak 6 saatlik aralıklarla alınmalıdır. Kemik iliği alıcılarında bu tedavi ZOVİRAX i.v. ile 1 aya kadar devam ettirilebilir. (ZOVİRAX i.v. KÜB'üne bakınız). Kemik iliği transplant hastalarında tedavi süresi 6 aydır (transplanttan sonra 1. aydan 7. aya kadar). İlerlemiş HIV hastalığı olanlarda tedavi 12 aydır ama bu hastalar tedavinin daha uzun sürmesinden fayda sağlayabilirler.

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Asiklovir kullanılan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olması durumunda doz ayarlaması yapılması ve hidrasyona dikkat edilmesi gerekir.

Böbrek işlevi bozuk hastalarda *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde önerilen oral dozlar, asiklovirin intravenöz enfüzyon şeklinde verilmesi ile güvenli olduğu saptanmış dozların üzerinde birikmeye yol açmaz, ancak böbrek işlevi ciddi şekilde bozulmuş olan hastalarda (kreatinin klirensi dakikada 10 ml'nin altında), dozun günde 2 kez, yaklaşık 12 saatte bir 200 mg (2,5 ml) olarak ayarlanması önerilir.

Böbrek işlevi ciddi şekilde bozulmuş hastaların (kreatinin klirensi 10 ml/dak'dan az) *Varicella* ve *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisinde ve ağır immun yetmezliği olan hastaların tedavisinde dozun günde 2 defa, yaklaşık 12 saatte bir, 800 mg (10 ml) ve böbrek işlevi az

bozulmuş hastalarda (kreatinin klirensi 10 ml/dak-25 ml/dak arası) günde 3 defa, yaklaşık 8 saatte bir 800 mg (10 ml) olarak ayarlanması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Herpes simplex enfeksiyonlarının tedavisi için ve bağışıklığı yetersiz olanlarda Herpes simplex enfeksiyonlarının profilaksisi için; 2 yaşın üzerindeki çocuklara yetişkin dozu, 2 yaşın altındaki çocuklara ve infantlara yetişkin dozunun yarısı uygulanmalıdır. Oral süspansiyon formülasyonu seyreltilmemelidir. Neonatal herpes enfeksiyonları tedavisi için i.v. asiklovir kullanımı önerilmektedir.

Varicella (Suçiçeği) enfeksiyonlarının tedavisi: 6 yaşın üstündeki çocuklarda günde 4 kez 800 mg (10 ml) ve 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ise günde 4 kez 400 mg ZOVİRAX verilmelidir. 2 yaş altındaki çocuklarda ve infantlarda günde 4 kez 200 mg (2,5 ml) ZOVİRAX verilebilir. Verilecek doz bu yaşta 20 mg/kg şeklinde (toplam doz günde 800 mg'ı (10 ml) geçmemek üzere) de hesaplanabilir. Tedavi 5 gün süre ile uygulanmalıdır. İmmun yetmezliği olmayan çocukların *Herpes simplex* veya *Herpes zoster* enfeksiyonlarının baskılanmasına yönelik spesifik bir veri bulunmamaktadır. 2 yaş üstündeki ağır immün yetmezliği olan çocuklarda sınırlı veri mevcuttur ve erişkin dozu verilebilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda total asiklovir klirensi kreatinin klirensine paralel olarak düşer. Yüksek dozda oral ZOVİRAX kullanan yaşlı hastalarda yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalıdır. Böbrek işlevi bozuk yaşlı hastalarda dozun azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir (yukarıdaki "Böbrek/Karaciğer yetmezliği" başlığına bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

Asiklovir veya valasiklovire ve Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı 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 yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması muhtemeldir. Bu nedenle, bu hasta grubunda doz ayarlama ihtiyacı dikkate alınmalıdır. Hem yaşlı hastalarda hem de böbrek yetmezliği 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).

Bağışıklık sistemi ciddi derecede zayıflamış kişilerde ZOVİRAX'ın uzun süreli veya tekrarlayan kullanımı, devam eden ZOVİRAX tedavisine yanıt vermeyebilen duyarlılığı azalmış virüs suşlarının oluşmasına yol açabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Hidrasyon durumu:

Asikloviri yüksek dozda oral olarak alan hastaların yeterli hidrate edildiğine dikkat edilmelidir.

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

Diğer nefrotoksik ilaçlarla kullanıldığında böbrek yetmezliği riski artar.

Mevcut klinik çalışmalardan elde edilen veriler, bağışıklığı yeterli olan hastalarda ZOVİRAX süspanسیون ile tedavinin suçiçeği ile ilişkili komplikasyonların insidansını azalttığı sonucuna varmak için yeterli değildir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün, yardımcı madde olarak sorbitol çözeltisi içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürünün içeriğinde metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat bulunmaktadır. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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. Benzer artışlar asiklovir ve bağışıklığı baskılanmış transplant hastalarında kullanılan mikofenolat mofetil birlikte kullanıldığında, asiklovir ve mikofenolatın inaktif metabolitinin plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanlarında da gösterilmiştir. Bununla birlikte, asiklovirin geniş terapötik indeksi nedeniyle, doz ayarlaması gerekli değildir.

5 erkek denek üzerinde yapılan deneysel alışma, ZOVİRAX ile eř zamanlı tedavinin toplam uygulanan teofilin EAA'sını yaklaşık %50 arttırdığını göstermektedir. ZOVİRAX ile eř zamanlı tedavi sırasında plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önemlidir.

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 bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovirin gebelik üzerinde ya da fetusun/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.

Herhangi bir ZOVİRAX formülasyonuna maruz kalan kadınlardaki gebelik verileri, pazarlama sonrası ZOVİRAX gebelik kaydı ile dokümanite edilmiştir. Kayıt bulguları, genel popülasyona kıyasla ZOVİRAX'a maruz kalan denekler arasında doğum kusurlarının sayısında bir artış

göstermemiştir ve ZOVİRAX'a maruz kalan denekler arasında tanımlanan herhangi bir doğum kusuru, ortak bir neden öne sürmek için daha önce rastlanmamış bir özellik veya tutarlı model göstermemiştir. Uluslararası kabul görmüş standart testlerde sistemik asiklovir uygulanması tavşanlarda, fare veya sıçanlarda embriyotoksik veya teratojenik etkilere neden olmamıştır. Sıçanlarda standart olmayan bir testte, fetal anomaliler gözlenmiştir ancak sadece yüksek subkutan dozlardan sonra maternal toksisite gözlenmiştir. Bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Asiklovirin kullanımı yalnızca potansiyel yararların bilinmeyen muhtemel risklere ağır bastığı durumlarda düşünülmelidir.

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 konsantrasyonlar anne sütü ile beslenen bebeklerin 0,3 mg/kg/gün'e kadar asiklovir dozuna maruz kalmaları ihtimalini gösterir. Bu nedenle, emziren anneye ZOVİRAX uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bölüm 5.3'e bakınız.

ZOVİRAX'ın kadın doğurganlığı üzerindeki etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Normal sperm sayısına sahip 20 erkek hasta ile yapılan çalışmada, 6 aya kadar günde 1 g'a kadar dozlarda uygulanan oral asiklovirin sperm sayısı, motilite ve morfolojisi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastaların klinik durumu ve asiklovirin advers etki profili göz önünde bulundurulmalıdır. Asiklovirin araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur. Etkin maddenin farmakolojisinden yola çıkılarak bu gibi aktiviteler üzerinde olumsuz bir etki öngörülemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkilerle ilgili sıklık kategorileri aşağıda verilmiştir. Çoğu etki için, insidansı hesaplamak için uygun veri yoktur. Ek olarak, advers etkiler endikasyona bağlı olarak insidanslarında farklılık gösterebilir.

Yan etkiler aşağıdaki sıklık kategorilerine göre sunulmaktadır:

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

Çok seyrek: Anemi, lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik sendromlar, ajitasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Tremor, ataksi, dizartri, konvülsiyonlar, somnolans, ensefalopati, koma

Yukarıdaki etkiler (psikiyatrik ve sinir sistemi hastalıkları) genellikle geri dönüşümlüdür ve özellikle renal yetmezliği olan veya diğer predispozan faktörlere sahip hastalarda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Bilirubin ve karaciğer ile ilgili enzimlerde geri dönüşümlü yükselmeler

Çok seyrek: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü (fotosensitivite dahil)

Yaygın olmayan: Ürtiker, saç dökülmesinde hızlanma

Yaygın olmayan saç dökülmesinde hızlanma bildirilmiş ise de bu tip dökülme çok çeşitli hastalıklar ve ilaçlarla bağlantılı olabileceğinden asiklovir ile ilişkisi açık değildir.

Seyrek: Anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Kan üre ve kreatininde yükselme

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, renal ağrı

Renal ağrı, renal yetmezlikle ilgili olabilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ateş

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Asiklovir gastrointestinal sistemden yalnızca kısmen emilir. Genelde 20 g'a kadarlık bir dozun bir kerede alınmasının ciddi toksik etkilere yol açması beklenmez. Yanlışlıkla günlerce tekrar eden yüksek doz oral asiklovir alınması ile gastrointestinal etkiler (bulantı, kusma gibi) ve nörolojik etkiler (baş ağrısı, konfüzyon) görülebilir. İntravenöz olarak asiklovirin yüksek dozda alınması ile serum kreatinin ve kan üre düzeylerinde artma görülür ve bunun sonucunda böbrek

yetmezliği gelişebilir. İntravenöz asiklovirin yüksek dozda alınması ile konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon, nöbet ve koma gibi nörolojik etkiler ortaya çıkabilir.

Tedavi:

Hastalar, toksisite bulguları açısından yakın olarak izlenmelidir. Hemodiyaliz asiklovirin kandan atılmasını önemli ölçüde artırır ve semptomatik doz aşımı durumunda tedavi için göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: J05AB01

Farmakoterapotik grup: Direkt etkili antiviraller, nükleozitler ve nükleotitler (ters transkriptaz inhibitörleri hariç)

Etki mekanizması:

Asiklovir; *Herpes simplex* virüs (HSV) tip 1 ve tip 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 nükleozit analogudur. Asiklovir, hücre kültüründe en yüksek antiviral etkililiği HSV-1'e karşı gösterir ve 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. Öte yandan HSV, VZV ve EBV'nin kodladığı TK asikloviri bir nükleozit analogu olan asiklovir monofosfata çevirir ve daha sonra hücresel enzimler bunu difosfat ve son olarak trifosfata dönüştürür. Asiklovir trifosfat virüsün DNA polimerazını etkileyerek virüs DNA'sına girer ve zincirin sonlanmasını sağlayarak virüs DNA replikasyonunu inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler:

Ağır immün yetersizliği olan bireylerde uzun veya tekrarlayan asiklovir tedavisi, sürdürülen asiklovir tedavisine yanıt vermeyebilen duyarlılığı azalmış virüs suşlarının oluşmasına yol açabilir.

Duyarlılığı azalmış olan klinik izolatların çoğunda göreceli olarak viral TK yoktur, ancak bazı suşlarda viral TK veya DNA polimerazın farklı olduğu da saptanmıştır. HSV izolatlarının *in vitro* asiklovire maruz kalması da daha az duyarlı suşların oluşmasına neden olabilir. HSV izolatlarının *in vitro* duyarlılığı ile asiklovir tedavisine yanıt arasındaki ilişki henüz açıklık kazanmamıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Asiklovir bağırsaktan yalnızca kısmen emilir. Ortalama oral biyoyararlanım %10 ile %20 arasında değişir. Açlık durumunda, 0,4 mikrogram/ml değerindeki ortalama pik konsantrasyonları (C_{maks}) oral süspansiyon veya kapsül olarak uygulanan 200 mg'lik dozdan yaklaşık 1,6 saat sonra elde edilir. Ortalama pik plazma konsantrasyonları (C_{ssmaks}), her 4

saatte bir uygulanan 200 mg'lik dozu takiben kararlı durumda 0,7 mikrogram/ml'ye (3,1 mikromol) yükselir ve eşdeğer dip plazma düzeyleri (C_{ccmin}) 1,8 mikromol (0,4 mikrogram/ml) olmuştur. 4 saatte bir uygulanan 400 mg ve 800 mg dozu takiben C_{ssmax} konsantrasyonları için orantılı artıştan daha az bir artış görülür ve bu düzeyler sırasıyla 1,2 mikrogram/ml ve 1,8 mikrogram/ml (5,3 mikromol ve 8 mikromol) şeklindedir. Dip plazma konsantrasyonları (C_{ssmin}) 0,6 mikrogram/ml (2,7 mikromol) ve 0,9 mikrogram/ml (4 mikromol) olmuştur.

Erişkinlerde, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg ile bir saat infüzyonun ardından ortalama C_{ssmax} düzeyleri sırasıyla 5,1 mikrogram/ml (22,7 mikromol), 9,8 mikrogram/ml (43,6 mikromol) ve 20,7 mikrogram/ml (92 mikromol) olmuştur. Buna karşılık gelen C_{ssmin} düzeyleri 7 saat sonra sırasıyla 0,5 mikrogram/ml (2,2 mikromol), 0,7 mikrogram/ml (3,1 mikromol) ve 2,3 mikrogram/ml (10,2 mikromol) olmuştur.

Dağılım:

26 litre olan ortalama dağılım hacmi, asiklovirin toplam vücut sıvısı içinde dağıtıldığını gösterir. Oral uygulama sonrası görülen değerler (V_d/F) 2,3 ila 17,8 l/kg arasında değişmiştir. Plazma protein bağlanması nispeten düşük olduğundan (%9 ila %33), bağlanma bölgesi yer değiştirmesi beklenmemektedir. Beyin-omurilik sıvısı konsantrasyonları, kararlı durumda ilgili plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %50'sidir.

Biyotransformasyon:

Asiklovir, genelde böbrek tarafından değişmeden atılır. Bilinen tek üriner metabolit 9-[(karboksimetoksi) metil]guanin olup, idrar ile atılan dozun %10-15'ine denk gelmektedir.

Asiklovir 1 gram probenesiden bir saat sonra verildiğinde, terminal yarılanma ömrü ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisinin altındaki alan sırasıyla %18 ve %40 uzamaktadır.

Eliminasyon:

Asiklovire ortalama sistemik maruziyet ($EAA_{0-\infty}$), 200 mg'lik bir dozdan sonra 1,9 ila 2,2 mikrogram*saat/ml arasında değişmektedir. Erişkinlerde, intravenöz asiklovir uygulandıktan sonra terminal plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2,9 saattir. İlacın çoğu böbrek aracılığıyla değişmeden atılır. Yetişkinlerde, oral uygulama sonrası terminal plazma yarılanma ömrünün 2,8 saat ile 4,1 saat arasında değiştiği gösterilmiştir. Asiklovirin renal klirensi ($CL_r=14,3$ l/saat) kreatinin klirensinden oldukça fazladır ve bu durum glomerüler filtrasyona ek olarak tübüler sekresyonun ilacın renal eliminasyonuna katkı sağladığını gösterir. Asiklovirin yarılanma ömrü ve total klirensi renal fonksiyona bağlıdır. Bu nedenle, renal bozukluğu bulunan hastalar için doz ayarlaması önerilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama terminal yarılanma ömrü 19,5 saat olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz sırasında ortalama asiklovir yarılanma ömrü 5,7 saat olmuştur. Plazma asiklovir konsantrasyonları diyaliz sırasında yaklaşık %60 oranında düşmüştür.

Pediyatrik popülasyon:

Yenidoğanlarda ZOVİRAX'ın oral formülasyonuna ilişkin herhangi bir farmakokinetik veri yoktur. Bu yaş grubuna ait var olan tek farmakokinetik veri IV formülasyonuna aittir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda, artan yaşla birlikte kreatinin klirensinde görülen azalmaya bağlı olarak, total vücut klirensi de düşer. Ancak yaşlılarda böbrek yetmezliği olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

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 bir çalışmada, 6 aya kadar her gün 1 grama kadar oral asiklovir uygulaması sonucu sperm miktarı, motilitesi veya morfolojisi üzerine klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

Klinik olmayan bilgiler:

Mutajenite:

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

Karsinojenite:

Farelerde ve sıçanlardaki uzun süreli çalışmalarda asiklovirin karsinojenik etkisi gözlenmemiştir.

Fertilite:

Sıçanlarda ve köpeklerde tüm toksisiteyle ilişkili spermatojenez üzerine geri dönüşümlü advers etkiler çoğunlukla, terapötik amaçlı uygulanan dozlardan son derece yüksek asiklovir dozlarında bildirilmiştir. Farelerde yapılan iki jenerasyon çalışması, fertilité üzerine oral olarak alınan asiklovirin herhangi bir etkisini ortaya koymamıştır.

Teratojenite:

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

Sıçanlarda yapılan standart olmayan bir çalışmada, fetal anormallikler gözlemiştir, ancak bunlar sadece maternal toksisite oluşturan yüksek subkütanöz dozları takiben meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik açıdan önemi belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Portakal aroması
Sorbitol çözeltisi
Selüloz
Gliserol
Metil parahidroksibenzoat
Propil parahidroksibenzoat
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15-25 °C arasındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml süspansiyon içeren, çocuk korumalı, plastik kapaklı, amber renkli cam şişede, 2,5 ml ve 5 ml ölçekli tek kaşıkla, karton kutuda

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Telefon : 0212 339 44 00
Faks : 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

105/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.1998

Ruhsat yenileme tarihi: 08.10.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ