



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Δ. ΤΣΑΝΤΕ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 30-12-2009
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 91106

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR, Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 250MG/VIAL & 500MG/VIAL.**

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.: 8673/2/29-1-2009 Ορθή Επανάληψη Απόφασης Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-333/25-9-2009

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR** ορίζεται ως εξής:

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

I.V. 250mg

I.V. 500mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα (herpes simplex). Κατά του πρωτογενούς σοβαρής μορφής έρπητα των γεννητικών οργάνων. Κατά της υποτροπής της λοίμωξης από τον ιό 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 σώματος και όχι πραγματικό βάρος σώματος.

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

Σε ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, το "ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ" 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), η ακυκλοβίρη 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 δίδεται 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 σωματικούς 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 κρεατινίνης. 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:

Κάθαρση κρεατινίνης (creatinine clearance)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
25-50ml/min	5 ή 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες
10-25ml/min	5 ή 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 24 ώρες
0 (ανουρία) - 10ml/min	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες. Για 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 Εγχυσης

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου ακυκλοβίρης για έγχυση γίνεται προσθέτοντας τις παρακάτω ποσότητες Ενέσιμου Ύδατος ή διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου Ενδοφλέβιας Εγχυσης (0.9%) w/v). Τα διαλύματα που λαμβάνονται είναι περιεκτικότητας 25mg/ml σε ακυκλοβίρη.

Συσκευασία

250mg/vial

500mg/vial

Όγκος υγρού για την ανασύσταση

10ml

20ml

Ανάλογα με την 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 ακικλοβίρης για έγχυση, συγκέντρωσης ακικλοβίρης 25mg/ml, μπορεί να χορηγηθεί μέσω αντλίας ελεγχόμενου ρυθμού έγχυσης.

Εναλλακτικά το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω για να προκύψει διάλυμα ακικλοβίρης 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.

Στην 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 ακικλοβίρης είναι σημαντικά μικρότερη της 0,5% w/v. Έτσι ένας σάκος έγχυσης όγκου 100ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιαδήποτε δόση μεταξύ 250 και 500mg ακικλοβίρης (10 και 20ml ανασυσταθέντος διαλύματος) αλλά θα χρειασθεί ένας δεύτερος σάκος για δόσεις μεταξύ 500-1000mg).

Όταν το "ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ" 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% για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα γαλακτικού νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση (διάλυμα Hertman).

Όταν το "ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ" για έγχυση αραιώνεται σύμφωνα με το ανωτέρω σχήμα η συγκέντρωση ακικλοβίρης στο διάλυμα δεν υπερβαίνει το 0,5% w/v.

4.3 Αντενδείξεις

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακικλοβίρη ή στη βαλακικλοβίρη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η δόση ακικλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατάλληλα σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να αποφευχθεί η συσσώρευση της ακικλοβίρης στο σώμα τους (βλέπε παράγραφο 4.2). Ιδιαίτερη προσοχή αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να δίδεται στους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν ακικλοβίρη 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 ακικλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση έχει pH περίπου 11,0 και δεν πρέπει να χορηγείται από του στόματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

Η ακικλοβίρη απεκκρίνεται ως επί το πλείστον αμετάβλητη με τα ούρα μέσω ενεργητικής νεφρικής έκκρισης. Συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα που ανταγωνίζονται αυτό 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. Πάντως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας καθώς η ακικλοβίρη έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ακικλοβίρη χρειάζεται προσοχή, κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με φάρμακα που ανταγωνίζονται την απέκκριση της ακικλοβίρης, 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 ακικλοβίρης και του αδρανούς μεταβολίτη mecarphenolate 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 ακικλοβίρη 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 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 ακικλοβίρη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό και οποιεσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μία κοινή αιτία.

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

Τερατογέννεση

Η συστηματική χορήγηση της ακικλοβίρης σε διεθνώς αποδεκτές πρότυπες δοκιμές δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες δράσεις 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 μητρική τοξικότητα. Η κλινική συσχέτιση είναι αβέβαιη.

Χρήση κατά την γαλουχία

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ακικλοβίρη 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 μηχανών

Η ακικλοβίρη 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 ερευνήσουν τη δράση της ακικλοβίρης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κατηγορίες συχνοτήτων 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 την συχνότητα:- Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10000$ και $< 1/1000$, πολύ σπάνιες $< 1/10000$.

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, κώμα

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, έμετος,

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: Νεφρική 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 ACICLOVIR I.V. για έγχυση σε εξωαγγειακούς ιστούς.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπέρβαση της ενδοφλέβιας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει κρυσταλλουρία. 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 υπερδοσολογία. Η αιμοκάθαρση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση ακικλοβίρης από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας αυτού του φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ακικλοβίρη είναι αντι-ιικός παράγοντας εξαιρετικά δραστήριος *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 υποκατάταστο 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 ακικλοβίρη, 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 ακικλοβίρης είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την κάθαρση της κρεατινίνης δείχνοντας ότι η σωληναριακή έκκριση, εκτός από 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 χρόνος ημίσειας ζωής βρέθηκε να είναι 19,5 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της ακικλοβίρης κατά τη διάρκεια αιμοδιάλυσης ήταν 5,7 ώρες. Τα επίπεδα της ακικλοβίρης 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 ακικλοβίρης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση (C^{ss}_{max}) μετά την εντός μίας ώρας έγχυσης 5 ή 10mg/kg ακικλοβίρης, 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/m² αντί για 5mg/kg και δόση 500mg/m² 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 περίπου στο 50% των αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα. Η πρωτεϊνική σύνδεση της ακικλοβίρης 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 ακικλοβίρης από τις θέσεις πρωτεϊνικής σύνδεσής της.

Κλινικές μελέτες

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της ακικλοβίρης χορηγούμενης από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση, στην ανθρώπινη 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

Μεταλλαξιόγόνος 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 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACICLOVIR** ορίζεται ως εξής:

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1

1.2 Σύνθεση: Δραστική Ουσία: Acyclovir Sodium

1.3 Φαρμακευτική μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1.4 Περιεκτικότητα: 250mg & 500 mg/VIAL

1.5 Περιγραφή - Συσκευασία

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντιϊκός παράγοντας.

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η ακικλοβίρη είναι αντι-ϊικός 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 πολυμεράσης DNA προλαβαίνοντας την περαιτέρω σύνθεση DNA από τον ιό χωρίς να επηρεάζει τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες.

2.2 Ενδείξεις

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

2.3 Αντενδείξεις :

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακικλοβίρη, ή στη βαλακικλοβίρη.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

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

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

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Βλέπε δοσολογία και χορήγηση.

2.4.3 Κύηση

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 ακικλοβίρη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό και οποιεσδήποτε ελαττωματικές γεννήσεις δεν χαρακτηρίζονται από κάποια μοναδικότητα ή συγκεκριμένη μορφή που να υποδεικνύει μία κοινή αιτία.

Η εμπειρία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη και έτσι η χρήση της ακικλοβίρης για ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη μόνον όταν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν την πιθανότητα αγνώστων κινδύνων.

2.4.4 Γαλουχία

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

2.4.5 Παιδιά

Βλέπε δοσολογία και χορήγηση.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ακικλοβίρη 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 ερευνήσουν τη δράση της ακικλοβίρης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Δεν αναφέρονται.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν έχει αναγνωρισθεί.

Η ακικλοβίρη απεκκρίνεται βασικά αμετάβλητη με τα ούρα μέσω δραστικής νεφρικής έκκρισης. Συγχωρηγούμενα φάρμακα που ανταγωνίζονται αυτό 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. Πάντως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας καθώς η ακικλοβίρη έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

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

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Η απαιτούμενη δόση ακικλοβίρης για έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μιας ώρας.

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

Δοσολογία σε Ενήλικες

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

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

Σε ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, η ακικλοβίρη για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόσεις 10mg/kg ανά 8ωρο, υπό τη προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία τους δεν έχει διαταραχθεί.

Δοσολογία σε Παιδιά

Η δόση της ακικλοβίρης 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), η ακικλοβίρη για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χορηγείται σε δόση 250mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος, κάθε 8 ώρες.

Σε παιδιά με ερπητική εγκεφαλίτιδα, η ακικλοβίρη 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 κατάλληλη τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης, ανάλογα με το βαθμό διαταραχής.

Δοσολογία σε Νεογνά και Βρέφη μέχρι 3 μηνών

Η δοσολογία της ενέσιμης ακικλοβίρης για ενδοφλέβια έγχυση σε νεογνά, υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Στα νεογνά με λοίμωξη από απλό έρπητα, πρέπει να δίδεται ακυκλοβίρη για ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις των 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8 ώρες, για 7-21 ημέρες, αναλόγως του είδους και της βαρύτητας της λοίμωξης.

Δοσολογία σε Ηλικιωμένους

Σε ηλικιωμένα άτομα, η συνολική κάθαρση της ακυκλοβίρης από το σώμα μειώνεται παράλληλα με την κάθαρση της κρεατινίνης. 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:

Κάθαρση κρεατινίνης (creatinine clearance)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	
25 - 50ml/min	5	κάθε 12
10 - 25ml/min	5	κάθε 24
0 (ανουρία) - 10ml/min	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η παραπάνω συνιστώμενη δόση (5 ή 10mg/kg) πρέπει να υποδιπλασιάζεται και να χορηγείται κάθε 24 ώρες και μετά από	

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 25mg/ml σε ακυκλοβίρη.

Συσκευασία

250mg/vial
500mg/vial

Όγκος υγρού για την ανασύσταση

10ml
20ml

Ανάλογα με την 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 ακικλοβίρης, για έγχυση πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας.

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

Εναλλακτικά το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω για να προκύψει διάλυμα ακικλοβίρης συγκέντρωσης όχι μεγαλύτερης από 5mg/ml (0,5% w/v), που θα εγχυθεί.

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

Στην περίπτωση παιδιών και νεογνών όπου ο χρησιμοποιούμενος όγκος υγρού έγχυσης θα πρέπει να είναι ο μικρότερος δυνατός, συνιστάται η αρραίωση 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 ακικλοβίρης είναι σημαντικά μικρότερη της 0,5% w/v. Έτσι ένας σάκος έγχυσης όγκου 100ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιαδήποτε δόση μεταξύ 250 και 500mg ακικλοβίρης (10 και 20 ml ανασυσταθέντος διαλύματος) αλλά θα χρειασθεί ένας δεύτερος σάκος για δόσεις μεταξύ 500-1000mg.

Όταν το "ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ" 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 Hertman).

Όταν το "ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ" για έγχυση αραιώνεται σύμφωνα με το ανώτερο σχήμα ή συγκέντρωση ακικλοβίρης στο διάλυμα δεν υπερβαίνει το 0,5% w/v.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Η υπέρβαση της ενδοφλέβιας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει κρυσταλλουρία, Υπερδοσολογία με ενδοφλέβια χορηγούμενη ακικλοβίρη είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της κρεατινίνης ορού, του αζώτου ουρίας αίματος και επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Νευρολογικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, κρίσεις σπασμών και κώμα, έχουν συσχετισθεί με υπερδοσολογία. Η αιμοκάθαρση αυξάνει σημαντικά την απομάκρυνση ακικλοβίρης από το αίμα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας αυτού του φαρμάκου.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων 210 7793777.

2.8 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 την συχνότητα:- Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10000$ και $< 1/1000$, πολύ σπάνιες $< 1/10000$.

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, κώμα

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, έμετος,

Πολύ σπάνιες: Διάρροια, κοιλιακοί πόνοι

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: Αγειοοίδημα

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: Νεφρική βλάβη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικός πόνος

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.

Ο νεφρικός πόνος 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 ακικλοβίρη Ι.Υ. για έγχυση σε εξωαγγειακούς ιστούς.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει μία δόση

Αν παραλείψετε μία δόση, μην ανησυχήσετε. Απλώς πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν. Εάν έχετε δυσκολία στο να θυμόσαστε να

παίρνετε τα δισκία τον καθορισμένο χρόνο, είναι καλή ιδέα να χρησιμοποιήσετε ένα ρολόι χειρός ή τσέπης με ξυπνητήρι για να σας το υπενθυμίζει.
Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφετε στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μη το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι, η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 36256/20-5-2009 Εγκύκλιος του ΕΟΦ όσον αφορά την **Κόνι για διάλυμα προς έγχυση 250MG/VIAL & 500MG/VIAL.**

ΕΤ. GLAXOSMITHKLINE AEBE
ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 266
152 32 ΧΑΛΑΝΔΡΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ
ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

1. Υπουργείο Υγείας &
Δ/ση Φαρμάκων &

- Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
 3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
 4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
 5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
 6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
 7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
 8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
 9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
 10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
 11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
 12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
 13. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
 14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
 15. Σύλλογο Αντι/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
 16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
 17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
 18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
(ΕΠ/ΕΓΚ/2009)

