

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİROSİL 200 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet:

Asiklovir .....200 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz .....160 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASOTİK FORM

Tablet

Beyaz, bombeli yuvarlak şekilli, düzgün yüzeyli tabletler

### 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, VİROSİL'in 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  $<200/\text{mm}^3$  olan AIDS veya ciddi ARC hastalarını içerir) veya kemik iliği naklini takiben ciddi bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda proflekside endikedir. Çalışmalar oral VİROSİL'in antiretroviral tedavi ile birlikte verildiğinde ilerlemiş HIV hastalığı bulunan hastaların mortalitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bir aylık intravenöz VİROSİL

tedavisinden sonra verilen oral VİROSİL kemik iliği alıcılarının mortalitesini düşürmüştür. Bunlara ek olarak oral VİROSİL herpes virus hastalığında etkili profilaksi sağlar.

#### **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

*Erişkinler:*

***Herpes Simplex Tedavisi:*** Günde 5 kez VİROSİL 200 mg, 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 (örn. kemik iliği nakli sonrası) ya da barsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda doz iki misline 400 mg'a 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 VİROSİL 200 mg yaklaşık 6 saatlik aralarla günde 4 kez alınmalıdır. Birçok hastada günde iki kez, yaklaşık 12 saatte bir, alınan 400 mg'lık dozlar yeterli olmuştur. Dozun azaltılarak, VİROSİL 200 mg 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 VİROSİL 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 VİROSİL 200 mg günde 4 kez yaklaşık 6 saatte bir uygulanmalıdır. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örn. kemik iliği nakli sonrası) ya da barsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda doz iki misline, 400 mg'a 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 VİROSİL günde 5 kez, yaklaşık 4 saat arayla, gece dozu atlanarak alınmalıdır. Tedavi 7 gün sürmelidir. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örn. kemik iliği nakli sonrası) ya da barsaktan emilim

bozukluğu olan hastalarda intravenöz uygulama yapılabilir. Enfeksiyon başladığında tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Döküntü ortaya çıkar çıkmaz başlanan tedavi çok daha iyi sonuçlar vermektedir.

**Ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalar:** VİROSİL, 800 mg günde 4 kez, yaklaşık olarak 6 saatlik aralıklarla alınmalıdır. Kemik iliği alıcılarında bu tedavi İ.V. VİROSİL ile 1 aya kadar devam ettirilebilir. 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:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara asiklovir uygulanırken dikkatli olunması tavsiye edilir. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

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 klerensi dakikada 10 ml'nin altında), dozun günde 2 kez, yaklaşık 12 saatte bir 200 mg olarak ayarlanması önerilir. Böbrek işlevi ciddi şekilde bozulmuş hastaların (kreatinin klerensi 10 ml/dak'dan az) Varisella ve Herpes zoster enfeksiyonlarının tedavisinde ve ağır immun yetmezliği olan hastaların tedavisinde dozun günde 2 defa, 12 saatte bir, 800 mg ve böbrek işlevi az bozulmuş hastalarda (kreatinin klerensi 10 ml/dak-25 ml/dak arası) günde 3 defa, 8 saatte bir 800 mg olarak ayarlanması önerilir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

*Herpes simplex enfeksiyonlarının tedavisi için ve bağışıklığı yetersiz olanlarda Herpes simplex enfeksiyonlarının profilaksisi için; 2 yağın üzerindeki çocuklara yetişkin dozu, 2 yağın altındaki çocuklara da yetişkin dozunun yarısı uygulanmalıdır.*

*Varicella (Suçiçeği) enfeksiyonlarının tedavisi: 6 yağın üstündeki çocuklarda günde 4 kez 800 mg ve 2-6 yağ arasındaki çocuklarda ise günde 4 kez 400 mg VİROSİL verilmelidir. 2 yağ*

*altındaki çocuklarda* günde 4 kez 200 mg VİROSİL verilebilir. Verilecek doz bu yaşta 20 mg/kg şeklinde (toplam doz günde 800 mg'ı 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 klerensi kreatinin klerensine paralel olarak düşer. Yüksek dozda oral VİROSİL kullanan yaşlı hastalarda yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalıdır. Böbrek işlevi bozuk yaşlı hastalarda dozun azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Asiklovir veya valasiklovire aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

*Yaşlı hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda*

Asiklovir renal yol ile atılır ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir (Bkz: Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması olasıdır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz azaltılması gerekebilir. Yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda nörolojik yan etki gelişme riski yüksektir ve bu etkiler yakından izlenmelidir. Bildirilmiş olgularda, bu reaksiyonlar genellikle tedavi- kesildikten sonra geri dönüşümlü olmuştur (Bkz: İstenmeyen etkiler)

*Hidrasyon durumu:* Yüksek doz oral asiklovir kullanan hastalarda yeterli hidrasyona dikkat edilmelidir.

Tüm hastalar özellikle aktif lezyonları olanlar virüs bulaştırma potansiyelinin önlenmesi konusunda uyarılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **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 konsantrasyonunu artırabilir. Probenesid ve simetidin bu mekanizma ile asiklovirin EAA değerini artırır ve renal klerensini azaltır. Benzer artışlar asiklovir, organ nakli yapılmış ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarında yüksek doz mikofenolat mofetil ile birlikte kullanıldığında, asiklovir ve mikofenolatın inaktif metabolitinin EAA değerlerinde de gösterilmiştir. Bununla birlikte asiklovirin geniş terapötik indeksi nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **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)**

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovir'in gebelik üzerinde ya da fötusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal / fötal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Asiklovir pazarlanması sonrasında herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan kadınlarda gelişen gebeliklerin kayıtları belgelenmiştir. Bu verilerde asiklovir kullanan gebelerde saptanan doğum kusurlarında genel popülasyona göre artış olmadığı saptanmıştır. Saptanan doğum kusurlarından herhangi biri ortak bir neden düşündürecek bir özellik ya da örüntü göstermemiştir.

Asiklovirin kullanımı ancak potansiyel yararların olası 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 düzeyler anne sütü ile beslenen bebeklerin 0.3 mg/kg/gün'e kadar asiklovir dozuna maruz kalmaları ihtimalini gösterir. Bu nedenle emziren anneye VİROSİL uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Kadın fertilitesi üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Sperm miktarı normal olan 20 erkek hastada yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca her gün 1 gr oral asiklovir uygulaması sperm sayı, hareket ya da morfolojisi üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

### **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 etkilerle ilgili sıklık kategorileri aşağıda verilmiştir. Çoğu etki için, insidansı hesaplamak için uygun veri yoktur. İlâveten advers etkiler, endikasyona bağlı insidanslarında değişken olabilirler.

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ilâ  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ilâ  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ilâ  $< 1/1.000$

Çok seyrek  $\leq 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anemi, lökopeni, trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi

### **Psikiyatrik hastalıkları**

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 ve önerilen dozun üzerinde doz alan veya diğer yatkınlaştırıcı faktörlere sahip hastalarda bildirilmiştir (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

### **Solunum sistemi hastalıkları**

Seyrek: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

### **Hepatobilyer hastalıkları**

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

Seyrek: Anjiyoödem

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

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Kanda üre ve kreatinin yükselmesi

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, renal ağrı

Renal ağrı, renal yetmezlikle alakalı olabilir.

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

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 (TUFAM)'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*

Asiklovir sadece gastrointestinal sistemden kısmen emilir. Genelde 20 gram dozun bir kerede alınmasının ciddi toksik etkilere yol açması beklenmez. Yanlışlıkla günlerce tekrar eden yüksek doz oral asiklovir alınması ile gastrointestinal (bulantı-kusma) ve nörolojik belirtiler (baş ağrısı, konfüzyon) görülebilir. İntravenöz yüksek doz asiklovirin uygulamasında serum kreatinin ve üre düzeylerinde artış görülür ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İntravenöz asiklovirin yüksek dozda alınması konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon ve nöbetlerle seyreden nörolojik belirtilere yol açabilir.

### *Tedavi*

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: J05AB01

Farmakoterapötik grup: Nükleozid ve nükleotid inhibitörleri



Asiklovir Herpes simplex virüs (HSV) tip 1 ve 2, Varicella zoster virüs (VZV), Epstein Barr virüs (EBV) ve Sitomegalovirüs (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 kaçınmalarını konusunda uyarılmalıdırlar.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Asiklovir barsaktan sadece kısmen emilir. Dört saatte bir 200 mg'lık doz uygulanmasını takiben ortalama kararlı durum tepe plazma konsantrasyonu ( $C_{ss}$  maks) 3.1  $\mu\text{mol}$  (0.7  $\mu\text{g/ml}$ ) ve eşdeğer en düşük plazma düzeyleri ( $C_{ss}$  min) 1.8  $\mu\text{mol}$  (0.4  $\mu\text{g/ml}$ ) bulunmuştur. Dört saatte bir 400mg ve 800mg doz uygulamasını takiben buna bağlı  $C_{ss}$  maks değerleri sırasıyla 5.3  $\mu\text{mol}$  (1.2  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 8  $\mu\text{mol}$  (1.8  $\mu\text{g/ml}$ ) ve eşdeğer  $C_{ss}$  min değerleri 2.7  $\mu\text{mol}$  (0.6  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 4  $\mu\text{mol}$  (0.9  $\mu\text{g/ml}$ ) bulunmuştur.

Yetişkinlerde 2.5 mg/kg, 5 mg/kg veya 10 mg/kg dozların 1 saatlik infüzyonundan sonra elde edilen  $C_{ss}$  maks değerleri sırasıyla 22.7  $\mu\text{mol}$  (5.1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43.6  $\mu\text{mol}$  (9.8  $\mu\text{g/ml}$ ), ve 92  $\mu\text{mol}$

(20.7 µg/ml) olmuştur. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri ( $C_{ss}$  min) sırasıyla 2.2 µmol (0.5 µg/ml), 3.1 µmol (0.7 µg/ml) ve 10.2µmol (2.3 µg/ml) bulunmuştur.

1 yaşın üstündeki çocuklarda, 5 mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozlar yerine 250 mg/m<sup>2</sup> ve 500 mg/m<sup>2</sup>'lık dozlar kullanıldığında elde edilen ortalama en yüksek ( $C_{ss}$  maks) ve en düşük ( $C_{ss}$  min) değerleri benzerdir. 10 mg/kg dozun 8 saat ara ile birer saatlik infüzyon halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay),  $C_{ss}$  maks 61.2 µmol (13.8 µg/ml) ve  $C_{ss}$  min 10.1 µmol (2.3 µg/ml) olmuştur.

#### 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 klerensi, kreatinin klerensinden 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 1gr probenesid uygulamasından bir saat sonra verildiğinde terminal yarı ömrü ve EAA sırasıyla %18 ve %40 artar. Yeni doğanda (0 - 3 ay) 10 mg/kg dozun 8 saat ara ile birer saatlik infüzyon halinde uygulanmasında terminal plazma yarı ömrü 3.8 saat bulunmuştur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda artan yaşla kreatinin klerensinde görülen azalmaya bağlı olarak total vücut klerensi de düşer, ancak terminal plazma yarı ömrü çok az değişir. 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.

Asiklovir ve zidovudin her ikisi birden HIV enfeksiyonlu hastalara uygulandığında bir değişiklik gözlenmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### *Mutajenite*

İn vivo ve in vitro geniş kapsamlı mutajenite testlerinin sonuçları, asiklovirin erkekte genetik bir riske yol açmadığını göstermiştir.

#### *Karsinojenite*

Fare ve sıçanlarda yürütülen uzun süreli çalışmalarda karsinojenik bulunmamıştır.

#### *Fertilite*

Sıçan ve köpeklerde yüksek asiklovirin dozlarında spermatogenez üzerine çoğunlukla geri dönüşümlü advers etkiler bildirilmiştir. Farelerde yapılan iki kuşak çalışması fertilite üzerine oral asiklovirin etkisini saptamamıştır.

#### *Teratojenite*

Standart testlerde sistemik asiklovir uygulanması fare, sıçan veya tavşanlarda teratojenik veya embriyotoksik etkilere neden olmamıştır.

Standart olmayan bir sıçan çalışmasında maternal toksisiteye yol açan yüksek subkutan dozlarda fetal anormallikler gözlemlenmiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

Mikrokristalin Selüloz

Mısır Nişastası

Magnezyum stearat

PVP

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 C° nin altındaki oda sıcaklığında rutubet ve ışıktan koruyarak saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

25 tabletlik blister ambalajlarda

## **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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Saba İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 Kat:1

34303 Küçükçekmece /İSTANBUL

Tel No: (0212) 692 92 20

Fax No :(0212) 697 00 24

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

156/6

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 19.07.1991

Ruhsat Yenileme Tarihi: 22.06.2011

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

13.09.2013