

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOVİRAX™ 250 mg flakon

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon;

Sodyum tuzu halinde 250 mg asiklovir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum iyonu (sodyum hidroksit içerisindeki) .....26 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Flakon

Beyaz-kırık beyaz renkte, liyofilize edilmiş bir toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Herpes simplex* enfeksiyonları: ZOVİRAX 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: ZOVİRAX bağışıklık sistemi sağlam hastalarda şiddetli ilk genital herpes epizodu tedavisinde endikedir.

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

*Varicella zoster* virüsünün neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonları: ZOVİRAX *Varicella zoster* virüsünün neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

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

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

Kemik iliği transplant hastalarında CMV profilaksisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

*Erişkinlerde:* ZOVİRAX, *Herpes simplex* (Herpes ensefaliti dışında) veya *Varicella zoster* enfeksiyonu bulunan hastalara 8 saatte bir, 5 mg/kg dozunda verilmelidir. *Varicella zoster* enfeksiyonlu bağışıklığı baskılanmış hastalara ya da herpes ensefaliti olan hastalara, böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla, ZOVİRAX 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda verilmelidir. *Varicella zoster* virüsünün neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonu bulunan hastalara 1500 mg/m<sup>2</sup> / gün dozunda verilmelidir.

Kemik iliği transplant alıcılarında *CMV* profilaksisi için  $500 \text{ mg/m}^2$  ZOVİRAX intravenöz olarak yaklaşık 8 saatlik aralarla günde 3 kez verilmelidir. Kemik iliği transplant alıcılarında önerilen tedavi süresi transplant öncesi 5 günden transplant sonrası 30 güne kadardır. ZOVİRAX ile tedavi kürü genellikle 5 gün sürer; fakat bu süre, hastanın durumuna ve tedaviye yanıtına göre ayarlanabilir. Herpes ensefaliti ve yenidoğan herpes enfeksiyonlarında, tedavi genellikle 10 gün sürer. ZOVİRAX'ın profilaktik olarak kullanılma süresi, riskli devrenin süresine göre belirlenir.

**Uygulama şekli:**

ZOVİRAX'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 ZOVİRAX dikkatle uygulanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Doza ilişkin uyarlamalar aşağıda verilmiştir:

Kreatinin klerensi

25-50 ml/dak

Doz

Yukarıda önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg)  
12 saatte bir verilmelidir.

10-25 ml/dak

Yukarıda önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg)  
24 saatte bir verilmelidir.

0 (anürik)-10 ml/dak

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda yukarıda önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, yukarıda önerilen doz (5 ya da 10 mg/kg) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir ve diyaliz sonrası uygulanmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ZOVİRAX dozu vücut yüzeyi alanına göre hesaplanır. *Herpes simplex* (Herpes ensefaliti dışında) ya da *Varicella zoster* enfeksiyonu olan çocuklara 8 saatte bir  $250 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzeyi dozunda ZOVİRAX uygulanmalıdır. *Varicella Zoster* enfeksiyonlu bağışıklığı baskılanmış çocuklara, ya da herpes ensefaliti olan çocuklara, ya da *Varicella zoster* virüsünün neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonu olan çocuklara eğer herhangi bir böbrek işlev bozukluğu yoksa 8 saatte bir  $500 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzeyi dozunda ZOVİRAX uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan çocuklarda doz bozukluğun derecesine göre uygun bir şekilde ayarlanmalıdır. Sınırlı verilere göre 2 yaş üzerinde, kemik iliği nakli yapılmış çocuklarda *CMV* enfeksiyon profilaksisinde yetişkin dozu verilmelidir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda vücut toplam asiklovir klerensi, kreatinin klerensine paralel olarak azalır. Kreatinin klerensi azalmış olan yaşlı hastalarda doz azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir (bkz. böbrek yetmezliğinde doz).

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

**Diğer:**

**Yeni doğanlar:** Yeni doğanlar ve 3 aydan küçük bebeklerde ZOVİRAX dozu vücut ağırlığına göre hesaplanır. *Herpes simplex* enfeksiyonu olan yeni doğanlara ZOVİRAX her 8 saatte bir 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır. Tedavi süresi 10 gündür.

**Obez hastalar:**

Obez hastalarda intravenöz asiklovir dozu vücut ağırlıklarına göre hesaplanmalıdır; bu hastalarda daha yüksek plazma konsantrasyonları ortaya çıkabilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle özellikle böbrek yetmezliği olan ve yaşlı obez hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

**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 klerens yoluyla elimine edilir ve bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir (Bkz: Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi). 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: İstenmeyen etkiler)

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

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

Zovirax i.v. antimikrobiyal koruyucu içermez. Bu nedenle tam olarak aseptik koşullarda ve kullanmadan hemen önce hazırlanmalı ve seyreltilmelidir. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır. Hazırlanmış ya da seyreltilmiş çözelti buzdolabına konmamalıdır.

**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 simetid bu mekanizma ile asiklovirin plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanı artırır ve renal klerensini azaltır. Ancak asiklovir geniş bir terapötik indekse sahip olduğu için herhangi bir doz ayarlamasına gerek kalmaz.

İntravenöz ZOVİRAX alan hastalarda aynı zamanda, eliminasyon için asiklovir ile yarışan ilaçlar da kullanılacaksa, her iki ilacın veya metabolitlerinin plazma değerleri yüksek olabileceğinden uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Asiklovir; transplant hastalarında immun 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) ZOVİRAX 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)**

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovir'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan 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. kısım 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Asiklovir pazara çıktıktan sonra herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan bayanlarda gelişen gebelikler, gebelik kayıtları halinde dökümente 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 öne sürmek için daha önce rastlanmamış bir özellik veya tutarlı bir patern göstermemiştir.

Asiklovirin kullanımı ancak 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 düzeyler 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**

*Bkz:* Klinik çalışmalar

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Asiklovir, i.v. infüzyon halinde genellikle hastanede yatan hastalarda kullanılır ve çoğu zaman araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilgi gerekli değildir. 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.

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$

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

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

Çok seyrek  $\leq 1/10.000$ .

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 hastalıklar**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik sendromlar, ajitasyon, konfüzyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Bař 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: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Flebit

#### **Solunum sistemi hastalıkları**

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 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 bolus enjeksiyon şeklinde verilmemeli, 1 saatlik periyot içinde yavaş 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 yetmezlik ve kristalüri ile alakalı olabilir.

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

Çok seyrek: Yorgunluk, ateş, lokal inflamatuvar reaksiyonlar

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

## **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*

Toksosite 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**

ATC kodu: J05AB01

Farmakoterapotik grup: Nükleozid ve nükleotid inhibitörleri

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 kaçınmalarını konusunda uyarılmalıdırlar.

## 5.2. Farmakokinetik 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  $\mu\text{mol}$  (5.1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43.6  $\mu\text{mol}$  (9.8  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 92  $\mu\text{mol}$  (20.7  $\mu\text{g/ml}$ )'dür. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri ( $C_{ss}$  min) sırasıyla 2.2  $\mu\text{mol}$  (0.5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3.1  $\mu\text{mol}$  (0.7  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 10.2  $\mu\text{mol}$  (2.3  $\mu\text{g/ml}$ )'dir. 1 yaşın üstündeki çocuklarda, 5mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozlar yerine 250 mg/m<sup>2</sup> ve 500 mg/m<sup>2</sup>'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  $\mu\text{mol}$  (13.8  $\mu\text{g/ml}$ ) ve  $C_{ss}$  min'de 10.1  $\mu\text{mol}$  (2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) olduğu görülmüştür.

### 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:

Intravenöz 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 1g probenesidten bir saat sonra verildiğinde terminal yarı ömrü ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan sırasıyla %18 ve %40 artar.

In neonates (0 to 3 months of age) treated with doses of 10 mg/kg administered by infusion over a one-hour period every 8 h the terminal plasma half life was 3.8 h. [90]

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 klerensinde görülen azalmaya bağlı olarak total vücut klerensi de düşer, ancak terminal plazma yarı ömründe çok az bir değişim 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 güvenilirlik 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*

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 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 gözlemiştir 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 (pH ayarı için)

Distile su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılmış ya da seyreltilmiş solüsyonlar buzdolabına konulmamalıdır. Önerilere uygun olarak hazırlanmış ya da seyreltilmiş solüsyonlar 20°C'de 12 saate kadar stabil kalabilirler.



### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

ZOVİRAX i.v. 250 mg flakon, 5 adet

### **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.

ZOVİRAX antimikrobiyal koruyucu içermez. Bu nedenle tam olarak aseptik koşullarda ve kullanmadan hemen önce hazırlanmalı ve seyreltilmelidir. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

#### *Sulandırma*

ZOVİRAX, 10 ml distile 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 solüsyon 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. ZOVİRAX 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 solüsyona, seçilmiş infüzyon sıvısından 4 ml'ye (100 mg asiklovir) 20 ml infüzyon sıvısı olacak şekilde karıştırılmalıdır. Alternatif olarak sulandırılarak elde edilen solüsyon 5 mg/ml'den (%0.5 a/h) daha yüksek asiklovir konsantrasyonu oluşturmayacak şekilde daha fazla seyreltilerek infüzyon olarak uygulanabilir. Gerekli hacimde hazırlanmış solüsyon 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 solüsyon) 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 ZOVİRAX'ın 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 solüsyonu) Yukarıdaki tarife uygun olarak seyreltildiğinde ZOVİRAX, %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 solüsyonlar atılmalıdır. İnfüzyondan önce ya da infüzyon sırasında solüsyonda bulanıklık ya da kristalleşme olursa preparat atılmalıdır.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline Services Unlimited lisansı ile GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Tic. A.Ş.

Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza B Blok 34394, 1. Levent/İstanbul

Tel. no: 0 212 339 44 00

Faks no: 0 212 339 45 00

### **8. RUHSAT NUMARASI**

97/76

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

İlk ruhsat tarihi: 25.09.1995

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**