

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASİMPLEX 250 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz  
Steril

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon;  
250 mg asiklovir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum iyonu (sodyum hidroksit içerisindeki) ..... 26 mg (1,13 mmol)  
Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz  
Beyaz-kırık beyaz renkte, liyofilize edilmiş bir toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ASİMPLEX, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Herpes simpleks* enfeksiyonlarının profilaksisi için endikedir.

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

ASİMPLEX, neonatlarda ve 3 aylıktan küçük olan infantlarda *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

ASİMPLEX, *Varicella zoster* (zona) enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Obez hastalarda gerçek vücut ağırlığı kullanılarak intravenöz asiklovir uygulanmasıyla yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşılabacağından, gerçek vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığı ile doz hesaplaması yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda veya

yaşlılarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

*Yetişkinlerde:*

ASİMPLEX, *Herpes simplex* (herpes ensefaliti dışında) veya *Varicella zoster* enfeksiyonu bulunan hastalara böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir, 5 mg/kg dozunda verilmelidir. *Varicella zoster* enfeksiyonu bulunan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara veya herpes ensefaliti olan hastalara böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda verilmelidir. ASİMPLEX ile tedavi genellikle 5 gün sürer ancak bu durum hastanın durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı göre değişebilir. Herpes ensefaliti tedavisi genellikle 10 gün sürer. Neonatal herpes tedavisi ise genellikle mukokutanöz (cilt, göz, ağız) enfeksiyonlar için 14 gün, yaygın veya merkezi sinir sistemi hastalıkları için 21 gün sürer.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların *Herpes simplex* enfeksiyonlarının profilaksisi için tedavi süresi risk teşkil eden dönemin süresi ile belirlenir.

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

**Uygulama şekli:**

ASİMPLEX'in gerekli dozu 1 saatin üzerinde bir sürede yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ASİMPLEX dikkatle uygulanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, *Herpes simplex* tedavi dozu kreatinin klirensine göre erişkin ve adölesanlarda mL/dk, bebekler ve 13 yaşın altındaki çocuklarda mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> birimlerine göre ayarlanır.

Doza ilişkin uyarlamalar aşağıda verilmiştir:

Tablo 1: Yetişkinlerde ve adölesanlarda önerilen doz ayarlamaları

<u>Kreatinin klirensi</u>	<u>Doz</u>
25-50 mL/dak	Her 12 saatte bir 5 veya 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir.
10-25 mL/dak	Her 24 saatte bir 5 veya 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir.
0 (anürik)-10 mL/dak	Sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) alan hastalarda, yukarıda önerilen doz (5 veya 10 mg/kg vücut ağırlığı dozu) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Hemodiyaliz uygulanan hastalar	Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, yukarıda önerilen doz

	(5 ya da 10 mg/kg) yarıya indirilmeli ve 24 saatte bir ve diyaliz sonrası uygulanmalıdır.
--	---

Tablo 2: Çocuklarda ve infantlarda önerilen doz ayarlamaları

<u>Kreatinin klerensi</u> (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	<u>Doz</u>
Normal renal fonksiyonu olan hastalar	Günde üç kez 20 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir.
25-50	Günde iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir
10-25	Günde iki kez 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir
0 (anürik)-10	Sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) alan hastalarda, günde iki kez 5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmelidir.
Hemodiyaliz uygulanan hastalar	Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, 5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmeli ve günde iki kez diyaliz sonrası uygulanmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda ve infantlarda ASİMPLEX dozu vücut ağırlığına göre hesaplanır.

*Herpes simplex* enfeksiyonu olan 3 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklara ve infantlara, böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla herpes ensefaliti için 21 gün boyunca 8 saatte bir veya mukokutanöz (cilt, göz, ağız) enfeksiyonlar için 14 gün boyunca 8 saatte bir 20 mg/kg vücut ağırlığı dozunda ASİMPLEX uygulanmalıdır.

Çocuklarda ve infantlarda *Varicella zoster* enfeksiyonu tedavisi için böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 20 mg/kg vücut ağırlığı dozunda ASİMPLEX uygulanmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda *Varicella zoster* veya Herpes ensefaliti tedavisi için böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması kaydıyla 8 saatte bir 500 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzeyi dozunda ASİMPLEX uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan çocuklarda, doz böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bilinen veya şüphelenilen neonatal herpes tedavisi için önerilen rejim, genellikle yaygın veya merkezi sinir sistemi hastalıkları için 21 gün boyunca 8 saatte bir 20 mg/kg vücut ağırlığı dozu ve mukokutanöz (cilt, göz, ağız) enfeksiyonları için 14 gün boyunca ASİMPLEX uygulanmasıdır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda böbrek yetmezliği olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve doz buna göre

ayarlanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Asiklovir, valasiklovir veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

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

Yüksek dozlarda ASİMPLEX uygulanan hastalarda, yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Asiklovirin böbrekte presipitasyonunu (çökmesini) önlemek için intravenöz dozlar 1 saatin üzerinde infüzyon şeklinde verilmelidir, hızlı ya da bolus enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında böbrek yetmezliği riski artar. Bu sebeple diğer nefrotoksik ilaçlarla intravenöz asiklovir uygulanırsa dikkatli olunmalıdır.

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve yaşlı hastalarda kullanım*

Asiklovir renal klirens yoluyla elimine edilir ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması muhtemeldir. Bu nedenle, bu hasta grubunda doz ayarlanması gerekliliği dikkate alınmalıdır. Hem yaşlı hastalar hem de böbrek yetmezliği olan hastalar nörolojik yan etki gelişme riski altındadır ve bu etkilerin kanıtı için yakından izlenmelidir. Bildirilen vakalarda, bu reaksiyonlar genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde uzun süreli veya tekrarlanan asiklovir kürleri, devam eden asiklovir tedavisine yanıt vermeyebilecek, duyarlılığı azaltılmış virüs suşlarının seçilmesine neden olabilir.

ASİMPLEX’i daha yüksek dozlarda alan hastalarda (örn. herpes ensefaliti için), özellikle dehidrate olan veya herhangi bir böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

ASİMPLEX hazırlandığında pH’ı yaklaşık 11 olduğundan, ağızdan uygulanmamalıdır.

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Asiklovir, aktif renal tübüler sekresyon ile esas olarak değişmeden idrarla elimine edilir. Bu mekanizma ile rekabet eden ve asiklovir ile birlikte verilen herhangi bir ilaç asiklovirin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Probenesid ve simetidin bu mekanizma ile asiklovirin plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanını (EAA’sını) arttırır ve asiklovirin renal klirensini azaltır. Ancak asiklovir geniş bir terapötik indekse sahip olduğu için herhangi bir doz ayarlamasına gerek kalmaz.

İntravenöz ASİMPLEX alan hastalarda, aynı zamanda eliminasyon için asiklovir ile yarışan ilaçlar da kullanılacaksa, bir veya her iki ilacın veya metabolitlerinin plazma konsantrasyonları yükselebileceğinden uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Asiklovir, transplant hastalarında immünsüpresan olarak kullanılan yüksek doz mikofenolat ile birlikte kullanıldığında, mikofenolatın inaktif metabolitinin ve asiklovirin EAA'sı artar.

Lityum, yüksek doz asiklovir ile birlikte uygulandığında, lityum toksisitesi riski nedeniyle lityum serum konsantrasyonu yakından izlenmelidir.

Renal fizyolojiyi etkileyen ilaçlarla beraber (örn; siklosporin, takrolimus) beraber ASİMPLEX kullanılırken dikkatli olmak gerekir. Renal fonsiyonlarda oluşabilecek değişiklikler için hasta monitorize edilmelidir.

Beş erkek denek üzerinde yapılan deneysel bir çalışma, asiklovir ile eş zamanlı tedavinin, total olarak uygulanan teofilinin EAA'sını yaklaşık %50 arttırdığını göstermektedir. Asiklovir ile eş zamanlı tedavi sırasında teofilinin plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

#### **Geriyatrik 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 dikkatli olunmalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovirin 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. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Asiklovir pazara çıktıktan sonra herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan kadınlarda

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.

Uluslararası kabul görmüş standart testlerde sistemik asiklovir uygulaması tavşanlarda, sıçanlarda veya farelerde embriyotoksik veya teratojenik etkiler oluşturmamıştır. Sıçanlarda yapılan standart olmayan bir testte, yalnızca maternal toksisite oluşturacak kadar yüksek subkutan dozların uygulandığı koşullarda fetal anomaliler gözlenmiştir. Bu bulguların klinik önemi belirsizdir.

Bu nedenle 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 ASİMPLEX uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Asiklovirin kadın fertilitésini üzerindeki etkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Sperm miktarı normal olan 20 erkek hastada yapılan çalışmada, 6 ay boyunca her gün 1 g oral asiklovir uygulaması sonucu sperm miktarı, motilité veya morfolojisi üzerine klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

### **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. ASİMPLEX genellikle yatan hasta için hastane popülasyonunda kullanılır ve araç ve makine kullanma becerisine ilişkin bilgiler genellikle önemli değildir. Asiklovirin araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

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

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

Yaygın olmayan: Hematolojik parametrelerde düşüş (anemi, lökopeni, trombositopeni).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaksi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik semptomlar, ajitasyon, konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi, baş dönmesini de içeren sersemlik hali, tremor, ataksi, dizartri, konvülziyonlar, somnolans, ensefalopati, koma

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

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Flebit

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları**

Çok seyrek: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma,

Çok seyrek: Diyare, abdominal ağrı

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Karaciğer ile ilişkili enzimlerde geçici artışlar

Çok seyrek: Bilirubinde geçici artışlar, hepatit, sarılık

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, döküntü (fotosensivite dahil)

Çok seyrek: Anjiyoödem

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Kan üre ve kreatininde yükselme

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

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

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Böbrek yetmezliği genellikle hastanın rehidrasyonuna, ilacın dozunun azaltılmasına ya da ilacın bırakılmasına hızla yanıt verir. İstisnai olarak akut böbrek yetmezliğine dönüştüğü gözlenmiştir.

Renal ağrı, böbrek yetmezliği ve kristalüri ile ilişkili olabilir.

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

Çok seyrek: Yorgunluk, ateş, lokal inflamatuvar reaksiyonlar

ASİMPLEX ekstraselüler dokulara uygulandığında derinin bozulmasına yol açan ciddi lokal inflamatuvar reaksiyonlar görülmüştür.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### *Belirtiler*

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

#### *Tedavi*

Toksosite belirtileri gösteren hasta yakın olarak izlenmelidir. Hemodiyaliz asiklovirin kandan atılmasını önemli ölçüde artırır ve bu nedenle bu ilacın aşırı dozunun tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grup: Direkt etkili antiviraller, revers transkriptaz inhibitörleri hariç nükleozitler ve nükleotidler.

ATC kodu: J05AB01

Asiklovir *Herpes simplex* virüs (HSV) tip 1 ve 2, *Varicella zoster* virüs (VZV), *Epstein Barr* virüs (EBV) ve *Cytomegalovirus* (CMV) dahil olmak üzere 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'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, viral DNA polimerazını etkileyerek virüs DNA'sına girer, zincirin sonlanmasını sağlayarak viral DNA replikasyonunu



inhibe eder.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Asiklovir bağırsaktan sadece kısmen emilir. Ortalama oral biyoyararlanım %10 ile %20 arasında değişmektedir. Açlık koşulları altında, 0,4 mcg/mL'lik ortalama pik konsantrasyonlara (C<sub>max</sub>) oral süspansiyon veya kapsül olarak uygulanan 200 mg'lık bir dozdan yaklaşık 1,6 saat sonra ulaşır. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları (C<sub>max</sub>), 4 saatte bir uygulanan 200 mg'lık dozun ardından kararlı durumda 0,7 mcg/mL'ye (3,1 µmol) yükselir. 4 saatte bir uygulanan 400 mg ve 800 mg dozların ardından C<sub>max</sub> konsantrasyonları için orantısız artıştan daha az bir artış gözlenir ve değerler sırasıyla 1,2 ve 1,8 mcg/mL'ye (5,3 ve 8 µmol) ulaşır.

#### Dağılım:

26 L'lik ortalama dağılım hacmi, asiklovirin toplam vücut suyu içinde dağıldığını gösterir. Oral uygulamadan sonra görülen değerler (V<sub>d</sub>/F) 2,3 ila 17,8 L/kg arasındaydı. 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:

Asiklovir ağırlıklı olarak böbrekler tarafından değişmeden atılır. Tek önemli idrar metaboliti 9-[(karboksimetil)metil]guanin'dir ve idrarla atılan dozun %10-15'ini oluşturur.

#### Eliminasyon:

Yetişkinlerde asiklovire ortalama sistemik maruziyet (EAA-∞), 200 mg'lık bir dozdan sonra 1,9 ile 2,2 mcg \*saat/mL arasında değişir. Bu dozda, oral uygulamadan sonra ortalama terminal plazma yarı ömrünün 2,8 ile 4,1 saat arasında değiştiği gösterilmiştir.

İntravenöz asiklovir ile yapılan çalışmalar erişkinlerde terminal plazma yarı ömrünün yaklaşık 2,9 saat olduğunu göstermektedir. İlacın çoğu değişime uğramadan böbreklerden atılır. Asiklovirin böbrek klirensi (CL<sub>r</sub>= 14,3 L/h), kreatinin klirensinden daha yüksektir; bu, ilacın böbrekler yolu ile atılmasında glomerül filtrasyonuna ek olarak tübül sekresyonunun da katkıda bulunduğunu gösterir. Asiklovirin yarı ömrü ve toplam klirensi böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilir.

Yetişkinlerde 2,5 mg/kg, 5 mg/kg veya 10 mg/kg'lık dozların 1 saatlik infüzyonundan sonra elde edilen C<sub>max</sub> değerleri sırasıyla 22,7 µmol (5,1 mcg/mL), 43,6 µmol (9,8 mcg/mL) ve 92 µmol (20,7 mcg/mL)'dir. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri (C<sub>min</sub>) sırasıyla 2,2 µmol (0,5 mcg/mL), 3,1 µmol (0,7 mcg/mL) ve 10,2 µmol (2,3 mcg/mL)'dir. 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>'lik dozlar kullanıldığında elde edilen ortalama en yüksek (C<sub>max</sub>) ve en düşük (C<sub>min</sub>) değerleri benzerdir.

10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), C<sub>max</sub>'ın 61,2 µmol (13,8 mcg/mL) ve C<sub>min</sub>'de 10,1 µmol (2,3 mcg/mL) olduğu görülmüştür. Her 8 saatte bir 15 mg/kg'lık dozla tedavi edilen ayrı bir neonatal grubunda C<sub>max</sub> 83,5 µmol (18,8 mcg/mL) ve C<sub>min</sub> 14,1 µmol (3,2 mcg/mL) ile yaklaşık olarak dozla orantılı yükselmeler gözlenmiştir. Bu hastalarda terminal plazma yarı ömrü 3,8 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### *Yaşlı hastalar*

Normal böbrek fonksiyonu olan yaşlı hastalarda toplam klirens, kreatinin klirensindeki azalmaya bağlı olarak artan yaşla birlikte düşer. Ancak yaşlılarda böbrek yetmezliği olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

#### *Böbrek yetmezliği*

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama terminal yarılanma ömrü 19,5 saat olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz sırasında ise ortalama asiklovir yarı ömrü 5,7 saattir. Diyaliz sırasında plazma asiklovir konsantrasyonları yaklaşık %60 düşmüştür.

#### *Ağırlık*

Morbid obez kadın hastalara (n=7) gerçek vücut ağırlıklarına dayalı olarak intravenöz asiklovir dozunun verildiği bir klinik çalışmada, plazma konsantrasyonlarının, iki grup arasındaki vücut ağırlığı farkıyla tutarlı olarak, normal kilolu hastaların (n=5) yaklaşık 2 katı olduğu bulunmuştur.

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

#### *Klinik olmayan bilgiler*

#### *Mutajenite*

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

#### *Karsinojenite*

Farelerde ve sıçanlardaki uzun süreli çalışmalarda asiklovirin karsinojenik olduğuna dair kanıt rastlanmamıştır.

#### *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 anomaliler gözlenmiştir fakat sadece yüksek subkutan dozları takiben maternal toksisite meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik önemi belirsizdir.

### *Fertilite*

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6. 1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum hidroksit (pH ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

ASİMPLEX antimikrobiyal koruyucu içermez. Bu nedenle, sulandırma ve seyreltme işlemleri ya tamamen aseptik koşullarda ya da kullanımdan hemen önce yapılmalı ve kullanılmamış solüsyonlar atılmalıdır. Sulandırılmış ya da seyreltilmiş solüsyonlar buzdolabına konulmamalıdır. Önerilere uygun olarak seyreltilmiş solüsyonlar 25°C altındaki oda sıcaklığında 12 saate kadar stabil kalabilirler.

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

ASİMPLEX 250 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz, 1 veya 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

### *Sulandırma*

ASİMPLEX, 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 flakonu sulandırmak için, önerilen miktarda infüzyon sıvısı ilave edilmeli ve flakon içeriği tamamen çözülünceye kadar hafifçe çalkalanmalıdır. ASİMPLEX 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 ASİMPLEX'in 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 çözeltisi,
- Sodyum klorür (%0,18 a/h) ve glukoz (%4 a/h) intravenöz infüzyon çözeltisi,
- Sodyum klorür (%0,45 a/h) ve glukoz (%2,5 a/h) intravenöz infüzyon çözeltisi,
- Bileşik sodyum laktat intravenöz infüzyon solüsyonu (Hartmann solüsyonu).

Yukarıdaki tarife uygun olarak seyreltildiğinde ASİMPLEX, %0,5 a/h'den yüksek olmayan bir asiklovir konsantrasyonuna sahip olur. 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.

Rekonstitüsyon süresince ürün tamamen çözününceye kadar çalkalayınız/döndürünüz.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0282 675 14 04

Faks: 0282 675 14 05

e-mail: info@polifarma.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/292

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

İlk ruhsat tarihi: 30.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**