

## Zovirax® Tablets

Aciclovir



**1. Trade Name of the Medicinal Product**  
Zovirax 200, 400 and 800 mg tablets

**2. Qualitative and Quantitative Composition**  
Aciclovir 200 mg, 400 mg and 800 mg.  
For a complete list of excipients see section 6.1

**3. Pharmaceutical Form**  
Tablets

**4. Clinical particulars**

**4.1 Therapeutic Indications**  
*Tablets 200 mg:* Treatment of severe herpes simplex virus infections of the skin and mucous membranes including initial and recurrent genital herpes (except neonatal HSV and severe HSV infection in children with reduced immune response). Suppressive treatment of genital herpes in patients with frequently recurring infection. Prophylaxis against herpes simplex infections in immunocompromised patients in vulnerable periods.  
*Tablets 400 mg:* Suppressive treatment of genital herpes in patients with frequently recurring infection. Prophylaxis against herpes simplex infections in immunocompromised patients in vulnerable periods.  
*Tablets 800 mg:* Treatment of acute cases of herpes zoster infections where a severe progression of disease can be expected.

**4.2 Posology and Method of Administration**  
*Herpes simplex infections:*  
**Adults and children > 2 years:** 1 tablet of 200 mg every 4 hours during the awoken part of the day, i.e. 5 times daily. Dosing should begin as early as possible after the start of infection. In the treatment of recurrent infections, treatment should be started as early as in the prodromal period

or when lesions first appear. The treatment should last for 5-10 days depending on the severity of the disease.  
*Suppressive treatment of genital herpes simplex:*  
**Adults:** 800 mg daily divided on 2 or 4 dosages. Lower dosages may sometimes be sufficient. Continuous treatment should not be longer than 3-6 months. The treatment should be initiated and supervised by a doctor with experience from diagnosing and treatment of genital herpes simplex.  
Some immunocompetent patients may experience break-through infections on total daily doses of 800 mg aciclovir. No specific data are available on the suppression of herpes simplex infections in immunocompetent children.  
*Prophylaxis of herpes simplex infections in immunocompromised patients:*  
**Adults and children > 2 years:** 1 tablet of 200 mg should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals. In severely immunocompromised patients or in patients with impaired absorption from the gut, the dose can be doubled to 400 mg. Time of prophylactic treatment depends on the time the patient is exposed to risk.  
*Herpes zoster infections:*  
**Adults:** 1 tablet of 800 mg should be taken every 4 hours during the awoken part of the day, i.e. 5 times daily. Treatment should continue for seven days. Dosing should begin as early as possible after the start of an infection.  
**Elderly**  
The possibility of renal impairment in the elderly must be considered and the dosage should be adjusted accordingly (see "Renal impairment" below). Adequate hydration of elderly patients taking high oral doses of aciclovir should be maintained.

### Renal impairment

Caution is advised when administering aciclovir to patients with impaired renal function. Adequate hydration should be maintained.  
In the treatment of herpes simplex in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 mL/min) adjust dose to 200 mg acyclovir 2 times daily with 12 hours interval.  
In the treatment of herpes zoster infections, it is recommended to adjust the dosage to 800 mg twice daily, at approximately twelve-hourly intervals, for patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 mL/min) and to 800 mg three times daily, at intervals of approximately eight hours, for patients with moderate renal impairment (creatinine clearance in the range 10 to 25 mL/min).  
In the prophylactic treatment of herpes simplex infections in patients with impaired renal function, the recommended oral doses will not lead to accumulation of aciclovir above levels that have been established safe by IV infusion. However, for patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 mL/min) an adjustment of dosage to 200 mg twice daily at approximately twelve-hourly intervals is recommended.

**4.3 Contraindications**  
Zovirax tablets are contra-indicated in patients known to be hypersensitive to aciclovir, valaciclovir or the other excipients listed in section 6.1.

**4.4 Special Warnings and Precautions for Use**  
Aciclovir is eliminated by renal clearance. Sufficient hydration should be maintained to avoid renal damage that can lead to renal impairment in patients on high dose

of oral acyclovir. The risk of renal impairment increases with concomitant use of other nephrotoxic drugs.  
Renal impairment involves a risk of accumulation of acyclovir and thus increased risk of reversible neurological and psychiatric side effects. These side effects are generally reversible on discontinuation of treatment (see section 4.8). Both elderly patients and patients with renal impairment should be closely monitored for evidence of these effects and dose reduction should be considered (see section 4.2). Adequate hydration of these patients should be maintained.  
Prolonged or repeated treatment with acyclovir in patients with severely impaired immune systems can result in selection of virus strains with reduced sensitivity for acyclovir which may not respond optimally to treatment (see section 5.1).  
Tablets of 200 mg acyclovir contains lactose. Patients with rare hereditary problems with galactose intolerance, a special form of hereditary lactase deficiency (Lapp lactase deficiency) or glucose-galactose malabsorption should not use the 200 mg strength of this medicine.

**4.5 Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction**  
**Theophylline**  
Experimental studies show that aciclovir coadministered with theophylline, increases the AUC of theophylline by 50 % when given orally. It is recommended to monitor the concentration of theophylline in plasma when coadministered with aciclovir.  
**Cimetidine**  
Cimetidine reduces the renal clearance of aciclovir and increases the AUC with ca. 20%.

### Probenecid

Probenecid reduces the renal clearance of aciclovir and increases the AUC with 40%.

**Lithium**  
There is one reported case of lithium coadministered with intravenous aciclovir given in high doses, and the high dose of aciclovir probably caused very high serum concentrations of lithium. If this is the case, it is a very severe interaction and a close monitoring of the serum lithium concentrations is recommended.  
Aciclovir is eliminated primarily unchanged in the urine among others by tubular secretion. Any drugs administered concurrently that compete with this mechanism may increase aciclovir plasma concentrations. Increases in plasma AUCs of aciclovir and of the inactive metabolite of mycophenolate mofetil (immunosuppressant agent used in transplant patients) have been shown when the drugs are coadministered. Dose adjustments are not necessary because acyclovir has a wide therapeutic window.

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**  
**Pregnancy:** A post-marketing aciclovir pregnancy registry has documented pregnancy outcomes in women exposed to any formulation of Zovirax. This documentation has shown no increase in birth defects among children of mothers who had received acyclovir, compared with the rest of the population. There is no special or general feature of deformities that may suggest a common cause. Systemic administration of aciclovir in conventional studies did not produce embryotoxic or teratogenic effects in rats, rabbits or mice.  
In studies performed with unconventional methods in rats, foetal abnormalities were observed, but only following such high

doses that maternal toxicity was produced (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is uncertain. Use during pregnancy should be avoided unless the benefit outweighs the potential risk.  
**Breast feeding:** Aciclovir passes on to human breast milk from 0.6 – 4.1 times the plasma concentration. It is calculated that a treatment of 200 mg 5 times daily will expose the breast feeding baby with a daily dose of ca. 0.3 mg/kg/day. The medicinal product should not be used during breast feeding.  
**Fertility:** There is no information available regarding the impact of aciclovir on human female fertility. In a study including 20 male patients with normal sperm production, oral doses of aciclovir up to 1 g per day in six months had no clinical significant effect on the number of sperms, sperm motility or morphology. Studies in mice has shown no effect on fertility after oral dosage, however it has been reported testicular atrophy in rats and aspermatogenesis in dogs at high doses (see section 5.3).

**4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines**  
Clinical status of the patient and the adverse event profile of aciclovir should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery. There have been no studies to investigate the effect of aciclovir on driving performance or the ability to operate machinery. A detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the active substance.

62000000008577



PHARMA CODE N° 5880

SIDE 1

**4.8 Undesirable Effects**

The most common adverse event is rash, which occur in about 3% of the patients treated.

The adverse events are listed after organ class and frequency. The following convention has been used for the classification of undesirable effects in terms of frequency: common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) included isolated reports. Common and uncommon adverse events are generally established from clinical trials. Very rare adverse events are generally established from spontaneous reports post marketing

**Blood and lymphatic system disorders:**

Very rare: Anaemia, leucopenia, thrombocytopenia

**Immune system disorders:**

Rare: Anaphylaxis

**Psychiatric and nervous system disorders:**

Common: Headache, dizziness

Very rare: Agitation, confusion, tremor, ataxia, dysarthria, hallucinations, psychotic symptoms, convulsions, somnolence, encephalopathy, coma

The above events are generally reversible and usually reported in patients with renal impairment or with other predisposing factors (see section 4.4).

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:**

Rare: Dyspnoea

**Gastrointestinal disorders:**

Common: Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pains

**Hepato-biliary disorders:**

Rare: Reversible rises in bilirubin and liver related enzymes

Very rare: Hepatitis, jaundice

**Skin and subcutaneous tissue disorder:**

Common: Pruritus, rashes (including photosensitivity)

Uncommon: Urticaria, accelerated diffuse hair loss (accelerated diffuse hair loss is associated with various diseases and drugs and therefore a connection to acyclovir treatment is uncertain).

Rare: Angioedema

**Renal and urinary disorders:**

Rare: Increases in serum urea and serum creatinine

Very rare: Acute renal failure, pain in the kidneys

Pain in the kidneys can be associated with renal failure.

**General disorders and administration site conditions:**

Common: Fatigue, fever

**4.9 Overdose**

**Symptoms and signs:** Aciclovir is only partly absorbed in the gastrointestinal tract. Patients have ingested overdoses of up to 20 g aciclovir on a single occasion, usually without toxic effects. Accidental, repeated overdoses of oral aciclovir over several days have been associated with gastrointestinal effects (such as nausea and vomiting) and neurological effects (headache and confusion). Overdosage of intravenous aciclovir has resulted in elevations of serum creatinine, serum urea and subsequent renal failure. Neurological effects including confusion, hallucinations, agitation, seizures and coma have been described in association with intravenous overdosage. Patients should be observed closely for signs of toxicity. Haemodialysis significantly enhances the removal of aciclovir from the blood and may,

therefore, be considered a management option in the event of symptomatic overdose.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES****5.1 Pharmacodynamic properties**

**Pharmacotherapeutic group:** Antivirals, nucleoside analogue. **ATC-code:** J05A B01  
**Mechanism of action:** Aciclovir is in herpes infected cells phosphorylated to the active metabolite aciclovir triphosphate in the presence of herpes simplex coded thymidine kinase. Aciclovir triphosphate interferes with the viral DNA-polymerase and DNA replication. Incorporation of aciclovir triphosphate in the viral DNA results in chain termination

**Pharmacodynamic effects:** Aciclovir has an inhibitory activity *in vitro* and *in vivo* towards herpes simplex virus (HSV) type 1 and 2, varicella zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV), and cytomegalo virus (CMV). Aciclovirs activity against HSV1, HSV2, VZV, EBV and CMV is very selective.

Toxicity towards mammal cells is low as influence on normal cellular processes in non-infected cells is insignificant. Results from clinical trials show that early treatment of herpes zoster with aciclovir has a positive affect on pain and can reduce the incidence of postherpetic neuralgia.

**5.2 Pharmacokinetic Properties**

**Absorption:** Incomplete absorption from the gastro-intestinal tractus. Up to 20% is absorbed rapidly. Maximum absorption is achieved after 60 – 90 minutes. The amount of absorbed drug does not increase proportionally with increasing dose. The plasma half-life of aciclovir after administration of intravenous aciclovir is 2.9 hours. Most of the drug is excreted unchanged via the kidneys. Renal clearance of aciclovir is substantially

greater than creatinine clearance, indicating tubular secretion in addition to glomerular filtration.

9-carboxymethoxy-methylguanine is the only significant metabolite of aciclovir and accounts for approximately 10 to 15 % of the administered dose.

Cerebrospinal fluid levels are approximately 50% of corresponding plasma levels. Plasma protein binding is relatively low (9 to 33 %) and drug interactions involving displacement is not anticipated.

**Special populations:** In patients with chronic renal failure the mean terminal half-life was found to be 19.5 hours. The mean aciclovir half-life during haemodialysis was 5.7 hours. Plasma aciclovir levels dropped approximately 60% during dialysis. In elderly the clearance is reduced, which is associated with reduces creatinine clearance even though the half-life is hardly altered.

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 hours the C<sub>ssmax</sub> was found to be 61.2 micromolar (13.8 micrograms/mL) and the C<sub>ssmin</sub> to be 10.1 micromolar (2.3 micrograms/mL). A separate group of neonates treated with 15 mg/kg every 8 hours showed approximate dose proportional increases, with a C<sub>max</sub> of 83.5 micromolar (18.8 micrograms/mL) and C<sub>min</sub> of 14.1 micromolar (3.2 micrograms/mL).

**5.3 Preclinical Safety Data**

Preclinical data indicate no particular risk for humans based on conventional studies of genotoxicity and carcinogenicity. No malformations were seen in conventional reproduction studies. In a special study, head and tail malformations

were seen after subcutaneous administration of high doses on day 11 and 21 of pregnancy in rats. Similar malformations are seen in *in vitro* systems where 9.5 day old rat foetus was cultivated for 48 hours in high doses of aciclovir. This indicates that aciclovir directly can influence the development of the foetus. There have been reports of testicular atrophy in rats and aspermatogenesis in dogs with doses on 80-320 mg/kg/day.

**6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS****6.1 List of excipients**

Tablets 200 mg: Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

Tablets 400 mg: Microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

Tablets 800 mg: Microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable

**6.3 Shelf Life**

The expiry date is indicated on the packaging.

**6.4 Special Precautions for Storage**

Store below 25°C. Keep dry.

**6.5 Containers (type and content)**

200 mg: Blister packs with 25 tablets

400 mg: Blister packs with 25 tablets

800 mg: Blister packs with 35 tablets

**6.6 Instruction for Use/Handling**

Not applicable

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

GlaxoSmithKline AS  
Postboks 180 Vinderen  
0319 Oslo  
Norway

**8. Manufactured by:**

Glaxo Wellcome. S.A\*, Aranda de Duero, Spain

\*Member of the GSK group of companies  
ZOVIRAX is a registered trademark of the GSK group of companies  
©2015 GSK group of companies. All Rights Reserved

Date of text revision: 14.07.2014

**THIS IS A MEDICAMENT**

Medicament is a product which affects your health and its consumption contrary to instructions is dangerous for you. Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.

- The doctor and the pharmacist are the experts in medicines, their benefits and risks.
  - Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.
  - Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
  - Keep all medicaments out of the reach of children.
- Council of Arab Health Ministers, Union of Arab Pharmacists.

62000000008577

## زوفيراكس أقراص

أسيكلوفير

**البالغون والأطفال < عامين:** قرص واحد ٢٠٠ مجم كل ٤ ساعات أثناء اليقظة، أي ٥ مرات يوميًا. يجب بدء الجرعة في أقرب وقت ممكن بعد بداية العدوى. في علاج حالات العدوى المتكررة، يجب بدء العلاج في أقرب وقت في الدور البادري أو عند ظهور الآفات لأول مرة. يجب أن يستمر العلاج لمدة ٥-١٠ أيام حسب حدة المرض.

العلاج التثبيطي لهريس الأعضاء التناسلية البسيط:

**البالغون:** ٨٠٠ مجم يوميًا مقسمة على ٢ أو ٤ جرعات. قد تكون الجرعات المنخفضة كافية في بعض الأحيان. ينبغي ألا يستمر العلاج لأكثر من ٦-٣ أشهر. ينبغي البدء في العلاج والإشراف عليه من قبل طبيب متمرس في تشخيص هريس الأعضاء التناسلية البسيط وعلاجه.

قد يتعرض بعض المرضى المؤهلين مناعياً إلى حالات عدوى اختراقية عند تناول إجمالي جرعات يومية ٨٠٠ جم أسيكلوفير.

لا توجد بيانات معينة عن تثبيط حالات عدوى الهريس البسيط في الأطفال المؤهلين مناعياً.

**الوقاية من حالات عدوى الهريس البسيط في المرضى منقوصي المناعة:**

**البالغون والأطفال < عامين:** يجب تناول قرص واحد ٢٠٠ مجم أربع مرات يوميًا كل ست ساعات تقريبًا. في المرضى الذين يعانون من نقص حاد في المناعة أو ضعف الامتصاص بالأعضاء، يمكن مضاعفة الجرعة إلى ٤٠٠ مجم. يعتمد وقت العلاج الوقائي على وقت تعرض المريض لخطر الإصابة.

حالات عدوى الهريس البسيط:

**البالغون:** ينبغي تناول قرص واحد ٨٠٠ مجم كل ٤ ساعات أثناء اليقظة، أي ٥ مرات يوميًا. ينبغي مواصلة العلاج لمدة سبعة أيام. يجب بدء الجرعة في أقرب وقت ممكن بعد بداية العدوى.

كبار السن

يجب مراعاة إمكانية وجود قصور كلوي لدى كبار السن، وبالتالي يجب ضبط الجرعة (انظر "القصور

الكلوي" أدناه). ينصح بالاستمرار في إعطاء كميات كافية من السوائل للمرضى كبار السن الذين يتناولون جرعات كبيرة من أسيكلوفير عن طريق الفم.

### القصور الكلوي

ينصح بتوخي الحذر عند إعطاء أسيكلوفير للمرضى المصابين بقصور في وظائف الكلى. كما ينصح بالاستمرار في تناول كميات كافية من السوائل.

في علاج الهريس البسيط في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حاد (تصفية الكرياتينين أقل من ١٠ مل/د)، تُضبط الجرعة إلى ٢٠٠ مجم أسيكلوفير مرتين يوميًا كل ١٢ ساعة.

في علاج حالات عدوى الهريس النطاقي، ينصح ب ضبط الجرعة إلى ٨٠٠ مجم مرتين يوميًا، كل ١٢ ساعة تقريبًا بالنسبة للمرضى المصابين باضطراب كلوي حاد (تصفية الكرياتينين أقل من ١٠ مل/د)، وإلى ٨٠٠ مجم ثلاث مرات يوميًا، كل ثمان ساعات تقريبًا بالنسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي متوسط (يتراوح معدل تصفية الكرياتينين من ١٠ إلى ٢٥ مل/د).

في العلاج الوقائي لحالات عدوى الهريس البسيط للمرضى المصابين بقصور في وظائف الكلى، لن تؤدي الجرعات الفموية الموصى بها إلى تراكم الأسيكلوفير فوق المستويات التي ثبتت مأمونيّتها بالتسريب الوريدي. ولكن بالنسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد (تصفية الكرياتينين أقل من ١٠ مل/د) يوصى ب ضبط الجرعة إلى ٢٠٠ مجم مرتين يوميًا كل ١٢ ساعة تقريبًا.

### ٤-٣ موانع الاستعمال

يُحذر استعمال أقراص زوفيراكس للمرضى المعروف عنهم فرط التحسس لأسيكلوفير أو فالاسيكلوفير أو السواغات الأخرى الواردة في القسم ٦-١ .

٤-٤ **تحذيرات واحتياطات الاستخدام الخاصة**

يتم التخلص من أسيكلوفير بواسطة التصفية الكلوية. ينصح بالاستمرار في تناول كمية كافية من السوائل لتجنب تلف الكلى الذي يمكن أن يؤدي إلى اضطراب

كلوي في المرضى الذين يتناولون جرعة كبيرة من أسيكلوفير عن طريق الفم. يزداد خطر الإصابة بالقصور الكلوي بالاستخدام المصاحب للأدوية الأخرى السامة للكلى.

يتضمن القصور الكلوي خطر تراكم الأسيكلوفير وبالتالي زيادة خطر الإصابة بالآثار الجانبية النفسية والعصبية القابلة للعلاج. هذه الآثار الجانبية قابلة للعلاج عمومًا عند وقف العلاج (انظر القسم ٤-٨). يجب أن يخضع كل من المرضى كبار السن والمرضى المصابين بقصور كلوي إلى المتابعة الدقيقة للكشف عن وجود دليل لهذه الآثار، كما ينبغي التفكير في خفض الجرعة (انظر القسم ٤-٢). يجب المداومة على إعطاء كميات كافية من السوائل لهلاء المرضى يمكن أن يتسبب العلاج بأسيكلوفير لفترات طويلة أو متكررة في المرضى المصابين بقصور حاد في الأجهزة المناعية في انتقاء السلالات الفيروسية المنخفضة الحساسية لأسيكلوفير التي قد لا تستجيب للعلاج بشكل جيد (انظر القسم ٥-١).

تحتوي أقراص ٢٠٠ مجم أسيكلوفير على اللاكتوز. يجب على المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة مع عدم تحمل الجولوكوز، وهو شكل خاص من نقص اللاكتاز الوراثي (نقص اللاكتاز لاب) أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالكتوز، ألا يستخدموا التركيز ٢٠٠ مجم من هذا الدواء.

٤-٥ **التداخلات مع الأدوية الأخرى وأشكال التداخل الأخرى**

### ثيوفيلين

تشير الدراسات التجريبية إلى أن الأسيكلوفير الذي يُعطى بالاشتراك مع ثيوفيلين يزيد المساحة تحت المنحنى للثيوفيلين بنسبة ٥٠٪ عندما يؤخذ عن طريق الفم. ينصح برصد تركيز الثيوفيلين في البلازما عند إعطائه بالإشتراك مع أسيكلوفير.

### سيميمثيدين

يخفف سيميثيدين التصفية الكلوية لأسيكلوفير ويزيد المساحة تحت المنحنى بنسبة ٢٠٪ تقريبًا.

### بروبينسيد

يخفف بروبينسيد التصفية الكلوية لأسيكلوفير ويزيد المساحة تحت المنحنى بنسبة ٤٠٪.

### ليثيوم

تم الإبلاغ عن حالة واحدة تتعلق بإعطاء الليثيوم بالتزامن مع الأسيكلوفير الذي يُعطى بجرعات كبيرة وريديًا، ومن المحتمل أن تكون جرعة أسيكلوفير الكبيرة قد تسببت في ارتفاع تركيزات الليثيوم في البلازما بشكل كبير. إذا كان هذا هو الوضع القائم، فإن التداخل الدوائي يكون في منتهى الخطورة وينصح بالمراقبة تركيزات الليثيوم في البلازما بشكل دقيق. يتم التخلص من أسيكلوفير أولاً في البول دون تغيير ضمن الأدوية الأخرى عن طريق الإفراز الأنبوبي. أي عقاقير تُعطى بالتزامن وتتنافس مع هذه الآلية قد تزيد من تركيزات أسيكلوفير في البلازما. ظهرت زيادات في المساحات تحت المنحنى لتركيز أسيكلوفير والمستقلبات غير النشطة لميكوفينوليت موفيتيل (عامل مثبط للمناعة يستخدم في مرضى زراعة الأعضاء) في البلازما عند إعطاء العقاقير بالتزامن.

لا يلزم ضبط الجرعة لأن أسيكلوفير يتميز بنافذة علاجية واسعة.

### ٤-٦ الخصوبة والحمل والإرضاع

**الحمل:** تم تسجيل نتائج الحمل لدى النساء اللاتي تعرضن لأي من صيغ زوفيراكس في سجل أسيكلوفير للحمل بعد التسويق. لم يكشف هذا التسجيل عن وجود أي زيادة في العيوب الولادية بين الأطفال المولودين لأمهات قد تلقين أسيكلوفير مقارنة ببقية السكان. لا توجد هناك أي ملامح خاصة أو عامة للتشوهات قد توحى بوجود سبب مشترك. في الدراسات التقليدية، لم تظهر أي آثار جانبية ماسخة أو سامة لأجنة الجردان والأرانب والقران نتيجة الإعطاء الجهازى لأسيكلوفير.

في الدراسات التي أجريت على الجردان باتباع الطرق غير التقليدية، ظهرت تشوهات جنينية، ولكن لم يحدث تسمم للأمهات إلا بعد تناول هذه الجرعات الكبيرة

(انظر القسم ٥-٣). الدلالة السريرية لهذه النتائج غير مؤكدة. يُحذر استعمال هذا الدواء أثناء فترة الحمل إلا إذا كانت فائدته تفوق مخاطره المحتملة.

**الرضاعة الطبيعية:** يتسرب أسيكلوفير إلى حليب الأم بتركيز يبلغ ٠.٦-٤.١ أضعاف تركيز البلازما. من المقدر أن العلاج بالتركيز ٢٠٠ مجم ٥ مرات يوميًا سوف يعرض الطفل الذي يعتمد على الرضاعة الطبيعية إلى جرعة يومية تقدر بحوالي ٠.٣ مجم/كجم/يوم. يجب ألا يستعمل المستحضر الدوائي أثناء فترة الرضاعة الطبيعية.

**الخصوبة:** لا تتوفر أي معلومات حول تأثير أسيكلوفير على خصوبة الإناث من بني البشر. في دراسة تتضمن ٢٠ مريضًا من الذكور ذوي القدرة على إنتاج الحيوانات المنوية بشكل طبيعي، لم تحدث جرعات أسيكلوفير الفموية التي تصل إلى ١ جم في اليوم لمدة ستة أشهر أي تأثير سريري ملحوظ على عند الحيوانات المنوية أو حركتها أو شكلها. ولم تكشف الدراسات التي أجريت على القران عن وجود أي تأثير على الخصوبة بعد تناول جرعة فموية، في حين أنه تم الإبلاغ عن وجود حالات ضمور في الخصية لدى الجردان وانعدام الحيوانات المنوية لدى الكلاب عند تناول جرعات كبيرة (انظر القسم ٥-٣).

### ٤-٧ التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

ينبغي وضع الحالة السريرية للمريض والأحداث الضائرة لأسيكلوفير في الحسبان عند التفكير في قدرة المريض على القيادة أو تشغيل الآلات. لم تُجر أي دراسات لبحث مدى تأثير أسيكلوفير على الأداء أثناء القيادة أو القدرة على تشغيل الآلات. لا يمكن التنبؤ بالتأثير الضار لهذا العقار على هذه الأنشطة بناء على الخصائص الصيدلانية للمادة الفعالة.

### ٤-٨ التأثيرات غير المرغوبة

من الأحداث الضائرة الأكثر شيوعًا الطفح، الذي يظهر في ٣٪ تقريبًا من المرضى الذين خضعوا للعلاج. يرد فيما يلي عرضًا للأحداث الضائرة بعد فئة العضو والتكرار: وقد استخدم الاصطلاح التالي لتصنيف



غير شائعة: الشرى، وتسارع سقوط الشعر بشكل مفرط ( يكون تسارع سقوط الشعر بشكل مفرط مرتبطاً بالعديد من الأمراض والأدوية وبالتالي فإن علاقه بعلاج أسيكولفير غير مؤكدة).

نادرة: وذمة وعائية  
اضطرابات الكلى والمسالك البولية:  
زيادة يوريا المصل وكرياتينين المصل  
نادرة جداً: فشل كلوي حاد، وآلم في الكلى قد يكون آلم الكلى مرتبطاً بالفشل الكلوي.

الإضطرابات العامة والظروف المتعلقة بموضع إعطاء الدواء  
ثانعة: إرهاق، وحامى

٩-٤ تجاوز الجرعة  
الأعراض والعلامات: يُمتص أسيكولفير بشكل جزئي فقط في القناة الهضمية المعوية. تناول المرضى جرعات زائدة تصل إلى ٢٠ جم أسيكولفير لمرة واحدة بدون ظهور تأثيرات سامة عادة. ولقد ارتبط تناول جرعات زائدة من أسيكولفير الفموي بشكل عرضي أو متكرر لعدة أيام بالآثار الجانبية السّعدية المعوية (مثل الغثيان والقيء) والآثار الجانبية العصبية (الصداع والارتباك). أدى تناول جرعة زائدة من الأسيكولفير وربدياً إلى زيادة مستويات الكرياتينين في المصل، والبوريا في المصل والفشل الكلوي فيما بعد. وقد تم وصف الآثار الجانبية العصبية التي تشمل الارتباك، والهلوسة، والهيلاج، والتشنجات، والغيبوبة

بالارتباط بزيادة الجرعة الوريدية. يجب أن يخضع المرضى للمتابعة الدقيقة للكشف عن علامات التسمم. تعمل ديلزة الدم على تحسين التخلص من أسيكولفير من الدم، وبالتالي يمكن اعتباره خياراً علاجياً في حالة الجرعة الزائدة العرضية.

٥- الخواص الدوائية  
١-٥ خواص ديناميكية الدواء  
المجموعة الدوائية العلاجية: مضادات الفيروسات، ومضاهي نوكليوزيدي الرمز الكيمائي العلاجي

التشريحي J05A B01 (ATC)  
آلية التأثير: تمت فسفنة أسيكولفير الموجود في الخلايا المصابة بالهربس إلى المستقلب النشط أسيكولفير ثلاثي الفوسفات في وجود ثيميد كيناز المشفر الخاص بالهربس البسيط. يتدخل أسيكولفير ثلاثي الفسفور في بوليمراز الدنا الفيروسي واستنساخ الدنا. يتسبب دخول أسيكولفير ثلاثي الفوسفات في نتائج الدنا الفيروسي في إنهاء السلسلة

التأثيرات الديناميكية للدواء: يتميز أسيكولفير بنشاط مثبط خارج جسم الكائن الحي وداخل جسم الكائن الحي تجاه فيروس الهربس البسيط (HSV) من النمط الأول والثاني، والفيروس النطاقي الحماقي (VZV)، وفيروس إيشاتين-بار (EBV)، والفيروس المضخم للخلايا (CMV). يكون نشاط أسيكولفير الموجه ضد فيروس HSV1، وHSV2، وVZV، وEBV، و CMV انتقائياً للغاية. وتكون السُممية تجاه الخلايا الثديية منخفضة لأن التأثير على العمليات الخلوية العادية في الخلايا غير المصابة يبدو غير ذات أهمية. وتشير النتائج المأخوذة من التجارب السريرية إلى أن العلاج المبكر للهربس النطاقي له تأثير إيجابي على الآلم ويمكن أن يقلل من حدوث الآلم العصبي التالي للهربس.

٢-٥ خواص الحرائك الدوائية  
الامتصاص: يتم امتصاص أسيكولفير بشكل جزئي من المسيل المعدي المعوي. يتم امتصاص ما يصل إلى ٢٠٪ سريعاً. يتحقق الحد الأقصى للامتصاص بعد ٦٠-٩٠ دقيقة. لا تزداد كمية الدواء الممتص نسبياً بزيادة الجرعة.

تبلغ فترة عمر النصف لأسيكولفير في البلازما بعد إعطاء أسيكولفير وربدياً هي ٢,٩ ساعة. يتم إفراز معظم الدواء بدون تغير عن طريق الكلى. وتكون تصفية أسيكولفير عن طريق الكلى أعلى بكثير من تصفية الكرياتينين، مما يشير إلى مشاركة الإفراز الأنبوبي والترشيح الكبيبي في عملية التخلص من الدواء.

ويكون ٩-كربوكسي ميثوكوسي-ميثيل جوانين هو المستقلب الوحيد الظاهر لأسيكولفير ويمثل حوالي ١٠ إلى ١٥٪ من الجرعة المعطاة. تبلغ مستويات السائل النخاعي ما يقرب من ٥٠٪ من مستويات البلازما المقابلة. تكون نسبة ارتباط الدواء ببروتين البلازما منخفض نسبياً (٩ إلى ٣٣٪)، ولا يتوقع وجود تفاعلات دوائية تنطوي على الإزاحة. جماء خاصة: في المرضى المصابين بفشل كلوي مزمن، وجد أن متوسط عمر النصف النهائي هو ١٩,٥ ساعة. وكان متوسط عمر النصف لأسيكولفير أثناء ديلزة الدم هو ٥,٧ ساعات. وانخفضت مستويات أسيكولفير في البلازما بنسبة ٦٠٪ أثناء الغسيل الكلوي. في كبار السن، تنخفض نسبة التصفية، التي ترتبط بتصفية الكرياتينين رغم أن فترة عمر النصف قد تكون ثابتة.

وفي حديثي الولادة (٠ إلى ٣ أشهر) الذي خضعوا للعلاج بجرعات ١٠ مجم/كجم التي أعطيت بالتسريب الوريدي لمدة ساعة واحدة كل ٨ ساعات، بلغ الحد الأعلى للتركيز في الحالة الثابتة ٦١,٢ ميكروجرام/مل (١٣,٨ ميكروجرام/مل)، وبلغ الحد الأدنى للتركيز ١٠,١ ميكرومولار (٢,٣ ميكروجرام/مل). وفي مجموعة مستقلة من حديثي الولادة خضعت للعلاج بـ ١٥ مجم/كجم كل ٨ ساعات، ظهرت ارتفاعات نسبية تقريبية في الجرعة مع بلوغ الحد الأقصى للتركيز ٨٣,٥ ميكرومولار (١٨,٨ ميكروجرام/مل) والحد الأدنى للتركيز ١٤,١ ميكرومولار (٣,٢ ميكروجرام/مل).

٣-٥ بيانات السلامة قبل السريرية  
لم تُشر البيانات قبل السريرية إلى وجود عامل خطورة معين على بني البشر بناء على الدراسات التقليدية للنسبية الجينية والسرطنة. لم تظهر أي تشوهات في دراسات التكاثر التقليدية. وفي دراسة خاصة، ظهرت تشوهات في الرأس والذيل بعد حقن إناث الجرذان تحت الجلد بجرعات كبيرة في اليوم ١١ واليوم ٢١ من الحمل. وظهرت تشوهات

مماثلة في الأجهزة خارج جسم الكائن الحي حيث تمت تربية جنين جرذي في عمر ٩,٥ يوماً لمدة ٤٨ ساعة في جرعات كبيرة من الأسيكولفير. ويشير هذا إلى أن الأسيكولفير يمكنه التأثير بشكل مباشر على نمو الجنين. وتم الإبلاغ عن حالات ضمور الخصية في الجرذان وانعدام الحيوانات المنوية لدى الكلاب عند تناول جرعات تتراوح من ٨٠-٣٢٠ مجم/كجم/يوم.

٦- التفاصيل الصيدلانية  
١-٦ قائمة السواغات

أقراص ٢٠٠ مجم: سيلولوز بلوري مكروي، لاكتوز أحادي الهيدرات، بوفيدون، غليكولات النشاء الصودي، سيتاريات الماغنيسيوم.

أقراص ٤٠٠ مجم: سيلولوز بلوري مكروي، بوفيدون، غليكولات النشاء الصودي، سيتاريات الماغنيسيوم.

أقراص ٨٠٠ مجم: سيلولوز بلوري مكروي، بوفيدون، غليكولات النشاء الصودي، سيتاريات الماغنيسيوم.

٦- التنافرات الصيدلانية  
غير منطبق

٦-٣ مدة الصلاحية  
تاريخ انتهاء الصلاحية مبين على العبوة.

٦-٤ احتياطات خاصة بالتخزين  
يُخزن في درجة حرارة أقل من ٢٥ درجة مئوية. يُحفظ في مكان جاف.

٦-٥ العبوات (النوع والمحتوى)  
٢٠٠ مجم: شرائط تحتوي على ٢٥ قرصاً  
٤٠٠ مجم: شرائط تحتوي على ٢٥ قرصاً  
٨٠٠ مجم: شرائط تحتوي على ٣٥ قرصاً

٦-٦ تعليمات الاستعمال/التداول  
غير منطبق

٧- الشركة الحاصلة على حق التسويق  
جلاكسو سميثكلاب المحدودة  
ص.ب ١٨٠ فيندين

٢٣١٩ أوصلو  
النرويج

٨- الشركة المُصنعة:  
جلاكسو ويلكوم المحدودة\* أرناندا دي ديورو، إسبانيا

\*عضو بمجموعة جلاكسو سميثكلاب زوفيراكس هي علامة تجارية مملوكة لمجموعة شركات جلاكسو سميثكلاب © ٢٠١٥ مجموعة شركات جلاكسو سميثكلاب.

جميع الحقوق محفوظة  
تاريخ مراجعة النص ١٤-٠٧-٢٠١٤  
مستحضر دوائي

الدواء منتج يؤثر على صحتك، وتناوله على خلاف ما ورد بالتعليمات يعرضك للخطر. اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي الذي صرف الدواء. الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالأدوية ونفعها وضررها.

يُحذر وقف مدة العلاج المقررة من لقاء نفسك. يُحذر تكرار نفس الوصفة دون استشارة الطبيب. تُحفظ جميع الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال. مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيدلة العرب.