

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zovirax 200 mg/5 ml
perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: aciklovir 200 mg v 5 ml suspenzie.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každých 5 ml perorálnej suspenzie obsahuje 1 575 mg sorbitolu, 5 mg metyl-*para*-hydroxybenzoátu (E 218), 1 mg propyl-*para*-hydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Sivobiela perorálna suspenzia s banánovou arómou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zovirax je indikovaný na liečbu infekcií kože a slizníc zapríčinených vírusom *Herpes simplex*, vrátane primárneho a recidivujúceho genitálneho herpesu (okrem novorodeneckej infekcie zapríčinenej HSV a závažných infekcií zapríčinených HSV u imunokompromitovaných detí).

Zovirax je indikovaný na supresiu (prevenciu recidív) recidivujúcich infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompetentných pacientov.

Zovirax je indikovaný na profylaxiu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompromitovaných pacientov.

Zovirax je indikovaný na liečbu infekcií zapríčinených vírusom *Varicella* (ak je to klinicky vhodné) vrátane ovčích kiahní a na liečbu *herpes zoster* (pásového oparu), pozri časť 5.1. Farmakodynamické vlastnosti.

4.2 Dávkovanie

Dávkovanie

Tabuľka 1: Súhrn dávkovania pre všetky indikácie

Indikácia	Dávkovanie	
Liečba infekcií kože a slizníc zapríčinených vírusom <i>Herpes simplex</i>	<i>Imunokompetentní dospelí a imunokompromitovaní dospelí</i> 200 mg 5-krát denne počas 5 dní	<i>Imunokompetentné deti a imunokompromitované deti</i> Deti \geq 2 roky: 200 mg 5-krát denne počas 5 dní

		Dojčatá a deti mladšie ako 2 roky: 100 mg 5-krát denne počas 5 dní
Supresia recidivujúcich infekcií zapríčinených vírusom <i>Herpes simplex</i>	<i>Imunokompetentní dospelí</i> 200 mg 4-krát denne; 400 mg 2-krát denne (dĺžka liečby 6-12 mesiacov)	-
Profylaxia infekcií zapríčinených vírusom <i>Herpes simplex</i> u imunokompromitovaných pacientov	<i>Imunokompromitovaní dospelí</i> 200 mg 4-krát denne (dĺžka liečby sa určuje podľa dĺžky rizikového obdobia)	<i>Imunokompromitované deti</i> Deti \geq 2 roky: 200 mg 4-krát denne Dojčatá a deti mladšie ako 2 roky: 100 mg 4-krát denne (dĺžka liečby sa určuje podľa dĺžky rizikového obdobia)
Liečba infekcií zapríčinených vírusom <i>Varicella</i> vrátane ovčích kiahní	<i>Imunokompetentní dospelí</i> 800 mg 5-krát denne počas 7 dní	<i>Imunokompetentné deti</i> 6 rokov a viac: 800 mg 4-krát denne počas 5 dní 2 až < 6 rokov: 400 mg 4-krát denne počas 5 dní Menej ako 2 roky: 200 mg 4-krát denne počas 5 dní
Liečba infekcií <i>herpes zoster</i>	<i>Imunokompetentní dospelí</i> 800 mg 5-krát denne počas 7 dní	

Tabuľka 2: Súhrn dávkovania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens kreatinínu	Dávkovanie
10-25 ml/min	Infekcie zapríčinené vírusom <i>Varicella</i> , vrátane ovčích kiahní a <i>herpes zoster</i> : 800 mg 3-krát denne
< 10 ml/min	Infekcie zapríčinené vírusom <i>Herpes simplex</i> : 200 mg 2-krát denne Supresia recidivujúcich infekcií zapríčinených vírusom <i>Herpes simplex</i> u imunokompetentných pacientov: 200 mg 2-krát denne Profylaxia infekcií zapríčinených vírusom <i>Herpes simplex</i> u imunokompromitovaných pacientov: 200 mg 2-krát denne Infekcie zapríčinené vírusom <i>Varicella</i> vrátane ovčích kiahní a <i>herpes zoster</i> : 800 mg 2-krát denne

Tabuľka 3: Prepočítavacia tabuľka pre Zovirax 200 mg/5 ml perorálna suspenzia

Dávka	200 mg/5 ml perorálna suspenzia Objem
100 mg	2,5 ml
200 mg	5 ml
400 mg	10 ml
800 mg	20 ml

Podrobné odporúčania pre dávkovanie nájdete v nižšie uvedenej časti.

Liečba infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex*

Dospelí

Na liečbu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* sa má užívať 200 mg acikloviru päťkrát denne v približne štvorhodinových intervaloch, pričom sa vynecháva nočná dávka. Liečba má trvať päť dní, ale pri závažných primárnych infekciách sa môže predĺžiť.

U závažne imunokompromitovaných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou absorpciou z čreva je možné dávku zdvojnásobiť na 400 mg, prípadne sa môže zväziť intravenózne dávkovanie.

S dávkovaním sa má začať čo najskôr po objavení infekcie; pri recidivujúcich infekciách sa má najlepšie začať už v prodromálnom období alebo pri prvom objavení lézií.

Staršie osoby

U starších osôb sa musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek a dávkovanie sa má vhodne upraviť (pozri Porucha funkcie obličiek).

Má sa udržiavať dostatočná hydratácia starších pacientov, ktorí užívajú vysoké perorálne dávky acikloviru.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Pri liečbe infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúčajú perorálne dávky nevedú k akumulácii acikloviru nad hladiny, ktoré boli stanovené ako bezpečné pri intravenózne infúzii. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) sa však odporúča úprava dávkovania na 200 mg dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

Pediatrická populácia

Na liečbu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* sa majú deťom vo veku dva roky a viac podávať dávky určené pre dospelých a u dojčiat a detí mladších ako dva roky sa má podávať polovica dávky pre dospelých.

Perorálnu suspenziu nerieďte.

Na liečbu novorodeneckých infekcií zapríčinených *Herpes* vírusom sa odporúča intravenózne podávaný aciklovir.

Na podanie predpísanej dávky sa môže použiť dodaná odmerka, prípadne sa môže použiť iná vhodná pomôcka.

Supresia (prevencia recidív) recidivujúcich infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompetentných pacientov

Dospelí

Na supresiu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompetentných pacientov sa má užívať dávka 200 mg acikloviru štyrikrát denne v približne šesťhodinových intervaloch.

U mnohých pacientov je možné prejsť na vhodný režim užívania 400 mg acikloviru dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

Postupná titrácia nadol k 200 mg acikloviru užívaného trikrát denne v približne osemhodinových intervaloch, alebo dokonca dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch, sa môže prejaviť ako účinná.

U niektorých pacientov sa môžu objaviť exacerbácie infekcie pri celkovej dennej dávke 800 mg acikloviru.

Liečba sa má pravidelne prerušiť v intervaloch šesť až dvanásť mesiacov, aby sa mohli sledovať možné zmeny v prirodzenom priebehu ochorenia.

Staršie osoby

U starších osôb sa musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek a dávkovanie sa má vhodne upraviť (pozri Porucha funkcie obličiek).

Má sa udržiavať dostatočná hydratácia starších pacientov, ktorí užívajú vysoké perorálne dávky acikloviru.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Pri profylaxii infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúčané perorálne dávky nevedú k akumulácii acikloviru nad hladiny, ktoré boli stanovené ako bezpečné pri intravenózne infúzii. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) sa však odporúča úprava dávkovania na 200 mg dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o supresii infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompetentných detí.

Profylaxia infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompromitovaných pacientov

Dospelí

Na profylaxiu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u imunokompromitovaných pacientov sa má užívať 200 mg acikloviru štyrikrát denne v približne šesťhodinových intervaloch.

U závažne imunokompromitovaných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou absorpciou z čreva je možné dávku zdvojnásobiť na 400 mg, prípadne sa môže zväziť intravenózne dávkovanie.

Dĺžka profylaktického podávania sa určuje podľa dĺžky rizikového obdobia.

Staršie osoby

U starších osôb sa musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek a dávkovanie sa má vhodne upraviť (pozri Porucha funkcie obličiek).

Má sa udržiavať dostatočná hydratácia starších pacientov, ktorí užívajú vysoké perorálne dávky acikloviru.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Pri profylaxii infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúčané perorálne dávky nevedú k akumulácii acikloviru nad hladiny, ktoré boli stanovené ako bezpečné pri intravenózne infúzii. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) sa však odporúča úprava dávkovania na 200 mg dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

Pediatrická populácia

Na profylaxiu infekcií zapríčinených vírusom *Herpes simplex* sa majú imunokompromitovaným deťom vo veku dva roky a viac podávať dávky určené pre dospelých a u dojčiat a detí mladších ako dva roky sa má podávať polovica dávky pre dospelých.

Perorálnu suspenziu neriedťe.

Na podanie predpísanej dávky sa môže použiť dodaná odmerka, prípadne sa môže použiť iná vhodná pomôcka.

Liečba infekcií zapríčinených vírusom *Varicella* a liečba *herpes zoster*

Dospelí

Na liečbu infekcií zapríčinených vírusom *Varicella* a na liečbu *herpes zoster* sa má užívať 800 mg acikloviru päťkrát denne v približne štvorhodinových intervaloch, pričom sa vynecháva nočná dávka. Liečba má trvať sedem dní.

U závažne imunokompromitovaných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou absorpciou z čreva sa môže zväziť intravenózne dávkovanie.

S dávkovaním sa má začať čo najskôr po objavení infekcie. Liečba dosahuje lepšie výsledky vtedy, keď sa s ňou začne čo najskôr po vzniku vyrážok.

Staršie osoby

U starších osôb sa musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek a dávkovanie sa má vhodne upraviť (pozri Porucha funkcie obličiek).

Má sa udržiavať dostatočná hydratácia starších pacientov, ktorí užívajú vysoké perorálne dávky acikloviru.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia.

Pri liečbe infekcií zapríčinených vírusom *Varicella* a liečbe *herpes zoster* sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) odporúča upraviť dávkovanie na 800 mg dvakrát denne, približne v dvanásťhodinových intervaloch a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 10 až 25 ml/min) na 800 mg trikrát denne, v intervaloch približne 8 hodín,

Pediatrická populácia

Na liečbu infekcií zapríčinených vírusom *Varicella* u detí vo veku:

6 rokov a viac: 800 mg acikloviru štyrikrát denne

2 až < 6 rokov: 400 mg acikloviru štyrikrát denne

menej ako 2 roky: 200 mg acikloviru štyrikrát denne

Dávkovanie môže byť presnejšie vypočítané ako 20 mg acikloviru/kg telesnej hmotnosti (nemá prekročiť 800 mg) štyrikrát denne. Liečba má trvať päť dní.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe infekcií *herpes zoster* u imunokompetentných detí.

Na podanie predpísanej dávky sa môže použiť dodaná odmerka, prípadne sa môže použiť iná vhodná pomôcka.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na aciklovir a valaciclovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, ktorým sú podávané i.v. alebo vysoké perorálne dávky acikloviru, je nevyhnutné udržiavať dostatočnú hydratáciu.

Pri používaní acikloviru s ďalšími nefrotoxickými liekmi sa zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

V súvislosti s liečbou aciklovirom boli hlásené akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS).

Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a mali by okamžite vyhľadať lekársku pomoc, keď spozorujú akékoľvek indikatívne prejavy alebo príznaky. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, aciklovir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacienta pri užívaní acikloviru vyvinula závažná kožná nežiaduca reakcia, ako je SJS, TEN, DRESS alebo AGEP, liečba aciklovirom alebo valaciclovirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie znovu začať.

Používanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov:

Aciklovir je vylučovaný močom, a preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek musí znížiť dávka (pozri časť 4.2). U starších pacientov je funkcia obličiek pravdepodobne znížená, a preto sa v tejto vekovej skupine musí zvážiť potreba zníženia dávky. Starší pacienti aj pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení zvýšenému riziku vzniku neurologických nežiaducich účinkov a musia byť pozorne sledovaní so zameraním sa na prejavy týchto účinkov. V hlásených prípadoch boli tieto reakcie zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby (pozri časť 4.8).

Prolongované alebo opakované kúry aciklovirom u závažne imunodeficientných osôb môžu viesť k selekcii vírusových kmeňov s nižšou citlivosťou, ktoré nemusia reagovať na pokračujúcu liečbu aciklovirom (pozri časť 5.1).

Pomocné látky so známym účinkom:

Sorbitol

Tento liek obsahuje 1 575 mg sorbitolu v 5 ml perorálnej suspenzie

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Metyl-*para*-hydroxybenzoát (E 218) a propyl-*para*-hydroxybenzoát

Tento liek obsahuje 5 mg metyl-*para*-hydroxybenzoátu a 1 mg propyl-*para*-hydroxybenzoátu v 5 ml perorálnej suspenzie. Môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir je vylučovaný predovšetkým v nezmenenej forme močom prostredníctvom aktívnej renálnej tubulárnej sekrécie. Ktorékoľvek súčasne užívané liečivo, ktoré je vylučované tým istým mechanizmom, môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu acikloviru. **Probenecid** a **cimetidín** zvyšujú AUC acikloviru týmto mechanizmom a tiež znižujú obličkový klírens acikloviru. Podobne bol pozorovaný nárast AUC acikloviru a inaktívneho metabolitu **mofetil-mykofenolátu**, imunosupresíva používaného u pacientov po transplantáciách, pri ich súčasnom podávaní. Nakoľko je však terapeutický index acikloviru široký, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Experimentálna štúdia s piatimi mužmi ukázala, že súbežná liečba aciklovirom zvýšila AUC celkovo podávaného **teofylínu** približne o 50 %. Odporúča sa merať plazmatické koncentrácie teofylínu počas súbežnej liečby aciklovirom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

O používaní acikloviru u gravidných žien sa má uvažovať iba v prípade, keď potenciálny prínos prevažuje nad možnosťou neznámeho rizika.

Výsledky užívania akejkoľvek formy Zoviraxu sú zdokumentované v postmarketingovom tehotenskom registri so súčasným užívaním acikloviru. Údaje z registra nedokázali nárast výskytu vrodených vád detí u žien vystavených účinkom Zoviraxu oproti bežnej populácii. Defekty, ktoré sa objavili, neboli jednotné ani neboli rovnakého druhu, aby mohli naznačovať spoločnú príčinu. Systémové podávanie acikloviru v medzinárodne akceptovaných štandardných testoch nevyvolalo embryotoxické ani teratogénne účinky u králikov, potkanov alebo myší. V neštandardných testoch na potkanoch boli pozorované abnormality plodu, ale len po podávaní takých vysokých subkutánných dávok, ktoré vyvolali toxické prejavy u gravidných samíc. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Dojčenie:

Po perorálnom podaní 200 mg acikloviru päťkrát denne bol stanovený aciklovir v materskom mlieku v koncentráciách od 0,6- do 1,4-násobku príslušných plazmatických koncentrácií. Tieto koncentrácie by mohli potenciálne vystavovať dojčatá dávke acikloviru až do 0,3 mg/kg/deň. Je preto vhodné zachovať opatrnosť pri podávaní Zoviraxu dojčiacim matkám.

Fertilita:

Pozri klinické štúdie v časti 5.2.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri posudzovaní pacientovej schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje sa má pamätať na klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov acikloviru. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch acikloviru na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Škodlivý účinok na takéto aktivity okrem toho nie je možné predvídať na základe farmakologických vlastností liečiva.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené kategórie frekvencie spojené s nežiaducimi účinkami sú odhadmi. Pre väčšinu nežiaducich účinkov neboli k dispozícii vhodné údaje pre odhad výskytu. Nežiaduce účinky sa okrem toho môžu líšiť vo výskyte v závislosti od indikácie.

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov v zmysle frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Anémia, leukopénia, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaxia

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, závrat

Veľmi zriedkavé: Agitovanosť, zmätenosť, tremor, ataxia, dyzartria, halucinácie, psychotické príznaky, kŕče, somnolencia, encefalopatia, kóma

Vyššie uvedené nežiaduce účinky sú obvykle reverzibilné a zvyčajne hlásené u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s inými predispozičnými faktormi (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: Dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Reverzibilný vzostup bilirubínu a pečeňových enzýmov

Veľmi zriedkavé: Hepatitída, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Pruritus, vyrážka (vrátane fotosenzitivity)

Menej časté: Urtikária, zrýchlené difúzne vypadávanie vlasov

Zrýchlené difúzne vypadávanie vlasov sa spája so širokým spektrom chorobných procesov a liekov, jeho vzťah k liečbe aciklovirom nie je jasný.

Zriedkavé: Angioedém

Veľmi zriedkavé: Toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Vzostup hladiny močoviny a kreatinínu v krvi

Veľmi zriedkavé: Akútne zlyhanie obličiek, bolesť obličiek

Bolesť obličiek môže súvisieť so zlyhaním obličiek.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Únava, horúčka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Aciklovir sa z gastrointestinálneho traktu vstrebáva iba čiastočne. U pacientov, po jednorazovej dávke až do 20 g acikloviru, neboli zvyčajne pozorované toxické účinky. Náhodné, opakované predávkovanie perorálnym aciklovirom počas niekoľkých dní bolo spojené s gastrointestinálnymi účinkami (ako nauzea a vracanie) a neurologickými účinkami (bolesti hlavy a zmätenosť).

Predávkovanie intravenóznym aciklovirom viedlo ku zvýšeniu hladiny kreatinínu a močoviny v sére a k následnému zlyhaniu obličiek. Pri intravenóznom predávkovaní boli popisované aj neurologické účinky vrátane zmätenosti, halucinácií, agitovanosti, kŕčov a bezvedomia.

Liečba

U pacientov je nutné sledovať známky toxicity. Symptomatické predávkovanie možno zvládnuť hemodialýzou, nakoľko hemodialýza významne zvyšuje odstraňovanie acikloviru z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy
ATC kód: J05AB01

Mechanizmus účinku

Aciklovir je syntetický purínový nukleozidový analóg s inhibičnou aktivitou *in vitro* aj *in vivo* proti ľudskému herpes vírusu, vrátane vírusu Herpes simplex (HSV) typ 1 a 2, vírusu Varicella zoster (VZV), Epsteinov-Barrovej vírusu (EBV) a Cytomegalovírusu (CMV). Na bunkových kultúrach má aciklovir najväčšiu protívirusovú aktivitu voči HSV-1, následne (v poradí klesajúcej účinnosti) HSV-2, VZV, EBV a CMV.

Inhibičná aktivita acikloviru na HSV-1, HSV-2, VZV, EBV a CMV je vysoko selektívna. Enzým tymidínkináza (TK) normálnych, neinfikovaných buniek nevyužíva aciklovir efektívne ako substrát, a preto toxicita na hostiteľské bunky cicavcov je nízka; avšak TK kódovaná HSV, VZV a EBV premieňa aciklovir na monofosfát acikloviru, nukleozidový analóg, ktorý je ďalej prostredníctvom bunkových enzýmov konvertovaný na difosfát a nakoniec trifosfát. Aciklovir trifosfát interferuje s vírusovou DNA polymerázou a inhibuje replikáciu vírusovej DNA s výsledným ukončením reťazca, po ktorom nasleduje jeho inkorporácia do vírusovej DNA.

Farmakodynamické účinky

Prolongované alebo opakované kúry aciklovirom u závažne imunodeficientných osôb môžu viesť k selekcii vírusových kmeňov s nižšou citlivosťou, ktoré nemusia reagovať na pokračujúcu liečbu aciklovirom.

Väčšina klinických izolátov s nižšou citlivosťou preukazovala relatívny nedostatok vírusovej TK, boli však hlásené aj kmene so zmenenou vírusovou TK alebo DNA polymerázou. K objaveniu sa kmeňov s nižšou citlivosťou môže tiež viesť expozícia izolátov HSV acikloviru *in vitro*. Vzťah medzi citlivosťou izolátov HSV určenou *in vitro* a klinickou odpoveďou na liečbu aciklovirom nie je jasný. Je potrebné upozorniť všetkých pacientov, aby zabránili možnému prenosu vírusu, obzvlášť v tých prípadoch, keď sú prítomné aktívne lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie preukázali, že včasná liečba pásového oparu aciklovirom má priaznivý účinok na bolesť a môže znížiť výskyt postherpetickej neuralgie (bolesti spojenej s *herpes zoster*), pozri časť 4.1 Terapeutické indikácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Aciklovir sa absorbuje z čreva iba čiastočne. Po perorálnom podaní sa priemerná biologická dostupnosť pohybuje medzi 10 a 20 %. Pri podaní nalačno sa priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) 0,4 $\mu\text{g/ml}$ ¹ dosiahne po približne 1,6 hodiny² po 200 mg dávke podanej vo forme perorálnej suspenzie alebo kapsuly. V rovnovážnom stave dosiahnutom po podávaní 200 mg dávky každé štyri hodiny sa priemerná maximálna koncentrácia (C_{ssmax}) zvýši na 0,7 $\mu\text{g/ml}$ (3,1 μmol). Po podávaní 400 mg a 800 mg dávky každé štyri hodiny sa pozoruje nižší než proporcionálny nárast hladiny C_{ssmax} , pričom jej hodnota dosahuje 1,2 a 1,8 $\mu\text{g/ml}$ (5,3 a 8 μmol) v uvedenom poradí.

¹ FDA Approval Package 074872/S-000, page:64.

² FDA Approval Package 074872/S-000, page:64.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem je 26 l³, čo naznačuje, že aciklovir sa distribuuje do celkovej telovej tekutiny⁴. Hodnoty zdanlivého distribučného objemu (Vd/F) boli v rozmedzí od 2,3 do 17,8 l/kg⁵. Keďže väzba na plazmatické bielkoviny je relatívne nízka (9 až 33 %), neočakávajú sa liekové interakcie spôsobené vytesnením liečiva z väzby na plazmatické bielkoviny. Hladiny acikloviru v cerebrospinálnom moku zodpovedajú približne 50 % plazmatických hladín v rovnovážnom stave.

Biotransformácia

Aciklovir sa vylučuje predovšetkým v nezmenenej forme močom. Jediným známym metabolitom v moči je 9-[(karboxymetoxymetyl]guanín a tvorí 10 - 15 % dávky vylúčenej močom.

Eliminácia

Po podaní 200 mg dávky je priemerná systémová expozícia (AUC_{0-∞}) acikloviru v rozmedzí 1,9 až 2,2 mikrogramu*h/ml⁶. Preukázalo sa, že u dospelých sa koncový plazmatický polčas po perorálnom podaní pohybuje medzi 2,8 a 4,1 hodiny⁷. Renálny klírens acikloviru (CL_r = 14,3 l/h) je podstatne vyšší ako klírens kreatinínu, čo naznačuje, že okrem glomerulárnej filtrácie sa na vylučovaní lieku obličkami podieľa aj tubulárna sekrécia. Celkový klírens koreluje s poklesom klírnsu kreatinínu a následne sa mení so zmenami funkcie obličiek. Preto sa pri predpisovaní acikloviru musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek. Pozri dávkovanie pri poruche funkcie obličiek v časti 4.2.

U novorodencov a mladších dojčiat (vo veku 0 - 3 mesiace) liečených dávkami 10 mg/kg formou jednod hodinovej infúzie každých 8 hodín bol koncový plazmatický polčas 3,8 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

³ Turner R.B, Cumpston A, Sweet M, Briggs F, Slain D, Wen S, Craig M, Hamadani M and Petros W. Prospective, Controlled Study of Acyclovir Pharmacokinetics in Obese Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60 (3) 1830-1833 (tabuľka 2).

⁴ Laskin O.L., Clinical Pharmacokinetics of Acyclovir. *Clinical Pharmacokinetics*. 1983; 8: 187-201 (pozri zvýraznené strany 1 a 5).

⁵ FDA Approval Package 019909/S-001 Part 02, page:20.

⁶ PharmaPendium (PharmaPendium. <https://www.pharmapendium.com> Last accessed 10th August 2017) FDA approval packages:

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:66 PDF 5505k

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:65 PDF 5505k

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:64 PDF 5505k

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:65 PDF 5505k

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:64 PDF 5505k

FDA approval package document: Approval Package 074872/S-000, page:66 PDF 5505k

⁷ PharmaPendium (PharmaPendium. <https://www.pharmapendium.com> Last accessed 10th August 2017) FDA approval packages:

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:26 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:11 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:34 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:24 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:16 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 02, page:50 PDF 8365k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 02, page:51 PDF 8365k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:37 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:34 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:16 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:32 PDF 5333k

FDA approval package document: Approval Package 020089/S-005 Part 04, page:14 PDF 5333k

FDA approval package document: Bioequivalence Review 074914/S-000, page:11 PDF 568k

FDA approval package document: Bioequivalence Review 074975/S-000, page:16 PDF 726

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek bol priemerný koncový plazmatický polčas 19,5 hodiny. Priemerný polčas acikloviru bol počas hemodialýzy 5,7 hodiny. Plazmatické hladiny acikloviru klesli počas dialýzy približne o 60 %.

U starších ľudí postupne klesá celotelový klírens acikloviru so stúpajúcim vekom a súčasne s poklesom klírrensu kreatinínu, hoci v koncovom plazmatickom polčase je len malá zmena.

Pri súčasnom podávaní acikloviru a zidovudínu u pacientov infikovaných HIV neboli v žiadnych štúdiách dokázané zjavné zmeny vo farmakokinetickom správaní sa týchto látok.

Klinické štúdie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o vplyve perorálnych foriem acikloviru alebo acikloviru podávaného intravenóznou infúziou na fertilitu žien. V štúdiu s 20 mužmi s normálnym počtom spermii sa preukázalo, že aciklovir podávaný perorálne v dávkach do 1 g denne počas až šiestich mesiacov nemal žiaden klinicky významný vplyv na počet, pohyblivosť alebo morfológiu spermii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Výsledky širokého spektra testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* ukázali, že aciklovir nepredstavuje genetické riziko pre človeka.

Karcinogenita

V dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch sa aciklovir neprejavil ako karcinogén.

Fertilita

Iba pri dávkach acikloviru, ktoré výrazne prekračovali odporúčané terapeutické hodnoty, boli hlásené u potkanov a psov zväčša reverzibilné vedľajšie účinky na spermatogézu súvisiace s celkovou toxicitou. Dvojgeneračné štúdie u myši nedokázali žiadny vplyv (perorálne podávaného) acikloviru na fertilitu.

Teratogenita

Systémové podávanie acikloviru v medzinárodne prijatých štandardných testoch nespôsobilo embryotoxické ani teratogénne účinky u králikov, potkanov ani u myši. V neštandardných testoch u potkanov sa pozorovali fetálne abnormality, avšak iba pri takých vysokých subkutánných dávkach, ktoré spôsobovali aj toxické prejavy u matiek. Klinická relevancia týchto výsledkov nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sorbitol 70%
Glycerol
Celulóza
Metyl-*para*-hydroxybenzoát (E 218)
Propyl-*para*-hydroxybenzoát
Banánová aróma
Vanilín
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška zo skla jantárovej farby buď s kovovým poistným uzáverom so závitom, alebo s plastovým detským bezpečnostným uzáverom, PP odmerka s dvojitém zakončením (2,5 a 5 ml) s „CE“ značkou.

Veľkosť balenia:

1 x 125 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na zaobchádzanie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0190/87-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. októbra 1987
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026