

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROVIRSAN 200 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aciclovirum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 201,5 mg 0laktózy a 0,924 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 12 mm se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Aciklovir v perorální lékové formě se užívá k léčbě infekcí kůže a sliznic vyvolaných *herpes simplex* virem, včetně primární a recidivující genitální herpetické infekce (mimo infekcí vyvolaných tímto virem u novorozenců a závažných infekcí vyvolaných tímto virem u imunokompromitovaných dětí).

Aciklovir v perorální lékové formě se užívá k supresi recidivujících infekcí (prevence recidiv) vyvolaných *herpes simplex* virem u imunokompetentních pacientů.

Aciklovir v perorální lékové formě se užívá k profylaxi infekcí vyvolaných *herpes simplex* virem u imunokompromitovaných pacientů.

Aciklovir v perorální lékové formě se užívá k léčbě infekcí vyvolaných *varicella zoster* virem (plané neštovice) a *herpes zoster* virem (pásový opar). Studie prokázaly, že včasné zahájení léčby pásového oparu aciklovirem má pozitivní efekt na bolest a může snížit incidenci postherpetické neuralgie.

Aciklovir je indikován k léčbě pacientů těžce imunokompromitovaných, zejména v pokročilém stadiu onemocnění HIV (CD4+ méně než 200/mm<sup>3</sup>, včetně pacientů s AIDS nebo těžké ARC) nebo po transplantaci kostní dřeně. Klinické studie prokázaly, že aciklovir podaný perorálně v kombinaci s jinou antivirovou terapií (hlavně s perorálním zidovudinem) snížil mortalitu u pacientů v pokročilém stadiu HIV onemocnění. Předchází-li jednoměsíční intravenózní terapie aciklovirem, dochází ke snížení mortality u pacientů po transplantaci kostní dřeně.

Perorální forma acikloviru navíc poskytuje efektivní profylaxi onemocnění herpetickými viry.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Léčba infekce vyvolané *herpes simplex* virem**

##### *Dospělí*

Obvykle se podává 200 mg acikloviru pětikrát denně, přibližně v intervalu 4 hodin s vynecháním noční dávky. V léčbě se obvykle pokračuje po dobu pěti dní, při těžkých primárních infekcích je však nutná doba léčby prodloužit.

U těžce imunokompromitovaných pacientů (např. po transplantaci kostní dřeně) nebo u pacientů s poruchou absorpce ze střeva lze dávku zdvojnásobit na 400 mg, popřípadě lze zvážit i možnost intravenózní aplikace.

Podávání je nutné zahájit co nejdříve po nástupu infekce. Při recidivách se v optimálním případě léčba zahajuje již v prodromálním období nebo při prvním zjištění lézí.

#### *Pediatrická populace*

K léčbě infekcí *herpes simplex* virem se mají dětem ve věku 2 let a starším podávat dávky pro dospělé a kojencům a dětem mladším 2 let se mají podávat dávky odpovídající polovině dávek pro dospělé.

K léčbě herpetické infekce u novorozenců se doporučuje intravenózní aciklovir.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod Porucha funkce ledvin).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

#### *Porucha funkce ledvin*

S opatrností je třeba podávat aciklovir pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Při léčbě infekcí *herpes simplex* virem u pacientů s poruchou funkce ledvin nevedou doporučené perorální dávky ke kumulaci acikloviru nad hranici, která byla stanovena jako bezpečná pro intravenózní infuzi. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) se však doporučuje dávku upravit na 200 mg acikloviru dvakrát denně, podávaných v přibližně dvanáctihodinovém intervalu.

### **Suprese infekce *herpes simplex* virem u imunokompetentních pacientů**

#### *Dospělí*

K supresi infekcí *herpes simplex* virem u osob s normální funkcí imunitního systému se používá dávky 200 mg acikloviru čtyřikrát denně přibližně v intervalech 6 hodin.

U řady pacientů postačuje podávání 400 mg acikloviru dvakrát denně, přibližně v intervalu 12 hodin. Efektivní může být titrační snížení dávek na 200 mg acikloviru podávaných třikrát denně, přibližně v osmihodinovém intervalu, nebo i dvakrát denně v přibližně dvanáctihodinovém intervalu.

U některých pacientů může i při celkové denní dávce 800 mg acikloviru dojít k exacerbaci infekce.

Léčbu je třeba pravidelně přerušovat po 6 až 12 měsících, aby bylo možné pozorovat možné změny v normálním vývoji onemocnění.

#### *Pediatrická populace*

O supresi infekcí *herpes simplex* virem u dětí s normální funkcí imunitního systému nejsou dostupná specifická data.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod Porucha funkce ledvin).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

#### *Porucha funkce ledvin*

S opatrností je třeba podávat aciklovir pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Při profylaxi infekcí *herpes simplex* virem u pacientů s poruchou funkce ledvin nevedou doporučené perorální dávky ke kumulaci acikloviru nad hranici, která byla stanovena jako bezpečná pro intravenózní infuzi. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) se však doporučuje dávku upravit na 200 mg acikloviru dvakrát denně, podávaných v přibližně dvanáctihodinovém intervalu.

## **Profylaxe infekce *herpes simplex* viru u imunokompromitovaných pacientů**

### *Dospělí*

K profylaxi infekcí *herpes simplex* virem u imunokompromitovaných pacientů se obvykle podává 200 mg acikloviru čtyřikrát denně, přibližně v intervalu 6 hodin.

U těžce imunokompromitovaných pacientů (např. po transplantaci kostní dřeně) nebo u pacientů s poruchou absorpce ze střeva lze dávku zdvojnásobit na 400 mg acikloviru, případně lze zvážit intravenózní aplikaci.

Délka profylaktického podávání se řídí délkou rizikového období.

### *Pediatrická populace*

K profylaxi infekcí *herpes simplex* virem u imunokompromitovaných dětí ve věku 2 let a starších se podávají dávky pro dospělé. Kojencům a dětem mladším 2 let se podávají dávky odpovídající polovině dávek pro dospělé.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod Porucha funkce ledvin).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

### *Porucha funkce ledvin*

S opatrností je třeba podávat aciklovir pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Při profylaxi infekcí *herpes simplex* virem u pacientů s poruchou funkce ledvin nevedou doporučené perorální dávky ke kumulaci acikloviru nad hranici, která byla stanovena jako bezpečná pro intravenózní infuzi. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) se však doporučuje dávku upravit na 200 mg acikloviru dvakrát denně, podávaných v přibližně dvanáctihodinovém intervalu.

## **Léčba infekcí *varicella* a *herpes zoster* viry**

### *Dospělí*

Při léčbě infekcí *varicella* a *herpes zoster* viry je nutné podávat dávky 800 mg acikloviru pětikrát denně, přibližně v intervalu 4 hodin s vynecháním noční dávky. V léčbě se pokračuje po dobu sedmi dnů.

U těžce imunokompromitovaných pacientů (např. po transplantaci kostní dřeně) nebo u pacientů s poruchou absorpce ze střeva je třeba zvážit možnost intravenózní aplikace.

Podávání je třeba zahájit co nejdříve po rozvinutí infekce. Výsledky léčby jsou lepší, pokud se léčba zahájí ihned po výsevu vyrážky.

### *Pediatrická populace*

Léčba infekcí varicelou u dětí:

6 let a starší	800 mg acikloviru 4× denně
2 až < 6 let	400 mg acikloviru 4× denně
mladší než 2 roky	200 mg acikloviru 4× denně

Přesnější výši dávky lze určit jako 20 mg acikloviru/kg tělesné hmotnosti podávaných čtyřikrát denně, maximálně 800 mg čtyřikrát denně. V léčbě se pokračuje po dobu pěti dnů.

K dispozici nejsou žádné údaje ohledně léčby infekce *herpes zoster* virem u imunokompromitovaných dětí.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod Porucha funkce ledvin).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

### *Porucha funkce ledvin*

S opatrností je třeba podávat aciklovir pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Při léčbě infekcí *varicella* a *herpes zoster* viry se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) doporučuje upravit dávku na 800 mg dvakrát denně, tedy s intervalem podávání přibližně 12 hodin, a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 10 až 25 ml/min) na 800 mg třikrát denně, podávaných v intervalu přibližně 8 hodin.

### **Léčba pacientů s projevy těžké imunodeficience**

#### *Dospělí*

V průběhu léčby pacientů s projevy těžké imunodeficience je nutné podávat aciklovir v dávce 800 mg acikloviru čtyřikrát denně, přibližně v intervalu 6 hodin.

V průběhu léčby příjemců kostní dřeně má normálně předcházet až jednoměsíční intravenózní terapie aciklovirem.

V klinických studiích byla délka léčby pacientů po transplantacích kostní dřeně 6 měsíců (od 1 do 7 měsíců po transplantaci). V klinické studii u pacientů s pokročilým onemocněním HIV trvala léčba 12 měsíců, ale delší léčba by pravděpodobně měla na tyto pacienty pozitivní dopad.

#### *Pediatrická populace*

Z omezených dat týkajících se péče o děti s těžkou formou poruchy imunitního systému vyplývá, že dětem starším 2 let může být podávána stejná dávka jako u dospělých pacientů.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod Porucha funkce ledvin).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

#### *Porucha funkce ledvin*

S opatrností je třeba podávat aciklovir pacientům s poruchou funkce ledvin. Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Při léčbě infekcí *varicella* a *herpes zoster* viry se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) doporučuje upravit dávku na 800 mg dvakrát denně, s intervalem podávání přibližně 12 hodin, a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 10 až 25 ml/min) na 800 mg třikrát denně, podávaných v intervalu přibližně 8 hodin.

#### Způsob podání

Přípravek se užívá při jídle nebo bezprostředně po něm a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny. U dětí do 3 let je nutné tablety rozdrtit nebo rozpustit ve sklenici vody.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, valaciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci. Riziko poruchy funkce ledvin se při užívání jiných nefrotoxických léčivých přípravků zvyšuje.

#### *Podávání přípravku pacientům s poruchou funkce ledvin a starším pacientům*

Aciklovir je vylučován cestou renální clearance, proto musí být u pacientů s poruchou funkce ledvin dávka snížena (viz bod 4.2). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin, proto se má u této skupiny pacientů zvážit snížení dávky. Jak u starších pacientů, tak u pacientů s poruchou funkce ledvin je zvýšené riziko rozvoje neurologických nežádoucích účinků, a proto má být výskyt těchto nežádoucích účinků pečlivě sledován. U hlášených případů byly tyto reakce při ukončení léčby většinou reverzibilní (viz bod 4.8).

Prodloužená nebo opakovaná léčba aciklovirem může u těžce imunokompromitovaných pacientů vést k selekci virových kmenů se sníženou citlivostí, které nemusí odpovídat na pokračující léčbu aciklovirem (viz bod 5.1).

Provirsan obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Provirsan obsahuje sodík Provirsan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Aciklovir je primárně eliminován v nezměněném stavu močovými cestami, a to tubulární sekrecí. Přípravky podávané souběžně, které se eliminují stejným mechanismem, mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci acikloviru.

Probenecid a cimetidin zvyšují tímto mechanismem AUC (plochu pod křivkou plazmatické koncentrace) acikloviru a snižují jeho renální clearance. Bylo prokázáno, že při paralelním podávání přípravků dochází ke zvýšení AUC acikloviru a inaktivního metabolitu mofetil-mykofenolátu, imunosupresivního agens užívaného u transplantovaných pacientů. Vzhledem k rozsáhlému terapeutickému indexu acikloviru však není zapotřebí dávkování upravovat.

Experimentální studie u pěti mužů ukazuje, že současná léčba aciklovirem zvyšuje AUC celkově podaného theofylinu přibližně o 50 %. Během současné léčby s aciklovirem se doporučuje měřit plazmatické koncentrace.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Užití acikloviru se doporučuje pouze, pokud potenciální přínosy převáží možnost neznámých rizik. Registr užívání acikloviru v těhotenství dokumentoval dopad na těhotenství u žen, jimž byla podávána některá z lékových forem acikloviru. Výsledky z registru neukázaly zvýšení počtu defektů u novorozenců matek léčených aciklovirem ve srovnání s celkovou populací; žádný z defektů nebyl unikátní, ani se neukázal konzistentní vzor, který by poukazoval na společnou příčinu. Systémové podání acikloviru nevedlo v mezinárodně uznávaných testech k embryotoxickým nebo teratogenním účinkům u králíků, potkanů ani myši. V nestandardních testech u potkanů byly pozorovány abnormality plodu, pouze však po vysokých subkutánních dávkách, které vedly i k maternální toxicitě. Klinický význam těchto nálezů není zřejmý.

##### Kojení

Po perorálním podání dávky 200 mg acikloviru pětikrát denně byl aciklovir zjištěn v mateřském mléce v koncentracích, jež odpovídaly 0,6 až 4,1násobku plazmatických koncentrací. Tyto koncentrace by mohly pro kojence představovat dávky acikloviru až 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den, aciklovir se proto kojícím ženám podává pouze ve zdůvodněných případech.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje je nutno zvážit klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků acikloviru.

Studie hodnotící účinky acikloviru na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Z farmakologie léčivé látky však nelze předpovědět škodlivý účinek na zmíněné aktivity.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvenční kategorie přiřazené níže uvedeným nežádoucím účinkům jsou pouze orientační, protože u mnoha účinků nejsou dostupná data pro výpočet jejich výskytu. Navíc se výskyt nežádoucích účinků může měnit v závislosti na indikaci.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Velmi vzácné:* anemie, leukopenie, trombocytopenie.

#### Poruchy imunitního systému

*Vzácné:* anafylaxe.

#### Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

*Časté:* bolest hlavy, závratě.

*Velmi vzácné:* agitovanost, zmatenost, třes, ataxie, dysartrie, halucinace, psychotické příznaky, křeče, ospalost, encefalopatie, kóma.

Výše zmíněné příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou hlášeny u pacientů s poruchou funkce jater nebo s jinými predisponujícími faktory (viz bod 4.4).

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Vzácné:* dušnost.

#### Gastrointestinální poruchy

*Časté:* nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha.

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Vzácné:* reverzibilní zvýšení hladin bilirubinu a jaterních enzymů.

*Velmi vzácné:* hepatitida a žloutenka.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* svědění, kopřivka (včetně fotosenzitivní reakce).

*Méně časté:* kopřivka, zrychlené vypadávání vlasů.

Zrychlené vypadávání vlasů bylo spojováno s rozsáhlou různorodostí onemocnění a medikace. Přímá spojitost s léčbou aciklovirem je nejistá.

*Vzácné:* angioedém.

#### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* zvýšení hladin urey a kreatininu v krvi.

*Velmi vzácné:* akutní renální insuficience, renální bolest.

Renální bolest může být spojena s renální insuficiencí.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* únava, horečka.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;*

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Aciklovir se pouze částečně absorbuje v gastrointestinálním traktu. Po jednorázové dávce 20 g acikloviru většinou nedošlo k vývoji toxických příznaků. Při náhodném opakovaném perorálním podání vysokých dávek acikloviru po dobu několika dnů došlo k vývoji gastrointestinálních projevů jako nevolnosti a zvracení, nebo neurologických příznaků jako bolesti hlavy a zmatenosti.

## Léčba

Pacient musí být pečlivě sledován pro možný vznik toxických projevů. Hemodialýza významně zvyšuje vylučování acikloviru z krve, a proto by měla být zvažena jako léčebná volba v případě symptomatického předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AB01.

#### Mechanismus účinku

Aciklovir je syntetický analog purinového nukleosidu s inhibičním účinkem *in vitro* a *in vivo* proti lidským herpetickým virům, a to včetně *herpes simplex* viru (HSV) typu 1 a 2, *varicella zoster* viru (VZV), *Epstein-Barrové* viru (EBV) a *cytomegaloviru* (CMV). V buněčných kulturách vykazuje aciklovir největší antivirový účinek proti HSV-1 a dále (v sestupném pořadí účinku) proti HSV-2, VZV, EBV a CMV.

Inhibiční účinek acikloviru proti HSV-1, HSV-2, VZV, EBV a CMV je vysoce selektivní. Enzym tymidinkináza (TK) zdravých neinfikovaných buněk nevyužívá aciklovir účinně jako substrát, proto je toxicita vůči savčím hostitelským buňkám nízká; avšak TK zakódovaná viry HSV, VZV a EBV přeměňuje aciklovir na aciklovir monofosfát, což je nukleosidový analog, který se dále přeměňuje na difosfát a nakonec buněčnými enzymy na trifosfát. Aciklovir trifosfát interferuje s polymerázou DNA viru a inhibuje replikaci DNA viru s výsledným ukončením řetězce po jeho inkorporaci do DNA viru.

#### Farmakodynamické vlastnosti

U jedinců s těžkou poruchou imunity může delší nebo opakovaná léčba aciklovirem vést k selekci virových kmenů s omezenou senzitivitou, které nemusí reagovat na pokračující léčbu aciklovirem. Většina klinicky izolovaných kmenů s omezenou senzitivitou vykazovala relativní nedostatek virové TK, byly však popsány i kmeny s pozměněnou TK nebo s polymerázou DNA viru. *In vitro* expozice izolovaných kmenů HSV acikloviru může také vést ke vzniku méně citlivých kmenů. Vztah mezi senzitivitou izolovaných kmenů HSV stanovenou *in vitro* a klinickou odpovědí na léčbu aciklovirem není jasný.

Všichni pacienti by měli být upozorněni, aby se vyhnuli možnému přenosu viru, zvláště když jsou přítomné aktivní léze.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Aciklovir se ze střeva vstřebává pouze částečně. Průměrná perorální biologická dostupnost po perorálním podání se pohybuje mezi 10 a 20 %. Průměrné maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) 0,4  $\mu\text{g/ml}$  je dosaženo přibližně za 1,6 hodiny po podání dávky 200 mg ve formě perorální suspenze nebo tablet. Při perorálních dávkách 200 mg podávaných každé čtyři hodiny se průměrné maximální plazmatické koncentrace ( $C_{ssmax}$ ) v ustáleném stavu zvyšují na 0,7  $\mu\text{g/ml}$  (3,1  $\mu\text{mol}$ ). U hladin  $C_{ssmax}$  je pozorováno

méně než proporcionální zvýšení po dávkách 400 mg a 800 mg podávaných po čtyřech hodinách, přičemž hodnoty dosahují 1,2 a 1,8 µg/ml (5,3 a 8 µmol).

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem 26 l ukazuje, že aciklovir je distribuován v celkové tělesné vodě. Zdánlivé hodnoty po perorálním podání ( $V_d/F$ ) se pohybovaly v rozmezí od 2,3 do 17,8 l/kg. Vazba acikloviru na plazmatické proteiny je poměrně nízká (9 až 33 %) a lékové interakce vyvolané vytěsňováním z vazebných míst se nepředpokládají. Koncentrace acikloviru v likvoru jsou přibližně 50% odpovídajících plazmatických koncentrací v ustáleném stavu.

#### Biotransformace

Aciklovir se převážně vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Jediný známý metabolit v moči je 9-[(karboxymethoxy) methyl] guanin, což představuje 10 - 15 % dávky vylučované močí.

#### Eliminace

Po dávce 200 mg se průměrná systémová expozice ( $AUC_{0-\infty}$ ) acikloviru pohybuje mezi 1,9 a 2,2 µg\*h/ml. U dospělých bylo prokázáno, že po perorálním podání se terminální plazmatický poločas acikloviru pohybuje mezi 2,8 a 4,1 hodinami. Renální clearance acikloviru ( $C_{Lr} = 14,3$  l/h) je podstatně vyšší než clearance kreatininu, což ukazuje, že k vylučování přípravku ledvinami přispívá kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Poločas rozpadu a celková clearance acikloviru závisí na funkci ledvin. U pacientů s poruchami ledvin se proto doporučuje úprava dávkování.

U novorozenců (ve věku 0 až 3 měsíce) léčených dávkami 10 mg/kg podávanými infuzí po dobu jedné hodiny každých 8 hodin byl konečný plazmatický poločas 3,8 hodiny.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Konečný plazmatický poločas acikloviru u těchto pacientů byl 3,8 hodiny. U starších osob celková clearance klesá s rostoucím věkem, což je spojeno s poklesem clearance kreatininu, i když změna konečného plazmatického poločasu acikloviru je malá.

U pacientů s chronickým selháním funkce ledvin dosahoval průměrný konečný poločas acikloviru hodnoty 19,5 hodiny. Průměrný poločas acikloviru během hemodialýzy byl 5,7 hodiny. Plazmatické koncentrace acikloviru klesly během dialýzy přibližně o 60 %.

Klinické studie neprokázaly zjevné změny farmakokinetického chování acikloviru nebo zidovudinu poté, co byly obě látky podávány společně pacientům infikovaným virem HIV.

#### Klinické studie

Nejsou dostupné informace týkající se účinku perorální formy acikloviru nebo acikloviru ve formě i.v. infuzí na fertilitu žen. V klinické studii u 20 mužů s normálním počtem spermií užívajících perorálně aciklovir v dávce až 1 g denně po dobu až šesti měsíců se neprokázal žádný signifikantní účinek na počet spermií, jejich morfologii, ani na jejich motilitu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Mutagenita

Výsledky *in vitro* a *in vivo* testů mutagenity ukazují, že aciklovir u člověka pravděpodobně nezpůsobuje genetické změny.

#### Kancerogenita

Dlouhodobé studie prováděné u myší a u potkanů neprokázaly kancerogenitu acikloviru.

#### Fertilita

Vysoce reverzibilní nežádoucí účinky na spermatogenezi spojené s celkovou toxicitou byly u potkanů a psů popsány pouze při dávkách acikloviru vysoce překračujících terapeuticky používané dávky. Dvougenerační studie na myších neprokázaly žádný vliv perorálně podávaného acikloviru na fertilitu.

## Teratogenita

V mezinárodně akceptovaných standardních testech neměl aciklovir u potkanů, králíků ani u myši žádné embryotoxické ani teratogenní účinky. V nestandardním testu na potkanech se vyskytly fetální abnormality, avšak jenom jako následek tak vysokých subkutánních dávek, které vedly k známám toxicity i u matek. Klinický význam těchto pozorování není jistý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Magnesium-stearát  
Kopovidon  
Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC blistr, krabička.  
Velikost balení: 30 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

42/217/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. 4. 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 4. 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 9. 2021