

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zirvin 200 mg tablety

Zirvin 400 mg tablety

Zirvin 800 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aciclovirum 200 mg.

Jedna tableta obsahuje aciclovirum 400 mg.

Jedna tableta obsahuje aciclovirum 800 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Zirvin 200 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyražením „200“ na jedné straně a průměrem přibližně 9,0 mm.

Zirvin 400 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s průměrem přibližně 11,0 mm.

Zirvin 800 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně (délka přibližně 19,3 mm, šířka přibližně 10,5 mm).

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zirvin je indikován k léčbě infekcí kůže a sliznic vyvolaných *herpes simplex* virem, včetně primární a rekurentní genitální herpetické infekce (mimo infekcí vyvolaných tímto virem u novorozenců a závažných infekcí vyvolaných tímto virem u imunokompromitovaných dětí).

Přípravek Zirvin je indikován k supresi rekurentních infekcí (prevence rekurence) vyvolaných *herpes simplex* virem u imunokompetentních pacientů.

Přípravek Zirvin je indikován k profylaxi infekcí vyvolaných *herpes simplex* virem u imunokompromitovaných pacientů.

Přípravek Zirvin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných *varicella zoster* virem (planých neštovic a pásového oparu). 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/mm³, včetně pacientů s AIDS nebo těžkým ARC) nebo po transplantaci kostní dřeně. Klinické studie prokázaly, že perorální aciklovir podaný v kombinaci s jinou antivirovou terapií (hlavně s perorálním přípravkem Retrovir) snížil mortalitu u pacientů v pokročilém stadiu HIV onemocnění. Perorální aciklovir, kterému předchází jednoměsíční intravenózní terapie aciklovirem, snižuje mortalitu 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 ve 4hodinových intervalech s vynecháním noční dávky. V léčbě se obvykle pokračuje po dobu pěti dní, při těžkých primárních infekcích je však nutné dobu 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 acikloviru, popřípadě lze zvážit i možnost intravenózní aplikace.

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

- *Pediatrická populace*

K léčbě infekcí *herpes simplex* 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 poruchy 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* 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 se závažnou 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 vyvolané *herpes simplex* virem u imunokompetentních pacientů

- *Dospělí*

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

U řady pacientů postačuje podávání 400 mg acikloviru dvakrát denně přibližně ve 12hodinovém intervalu.

Efektivní může být titrační snížení dávek na 200 mg acikloviru podávaných třikrát denně, přibližně v 8hodinovém intervalu, nebo i dvakrát denně v přibližně 12hodinovém 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* u dětí s normální funkcí imunitního systému nejsou dostupná specifická data.

- *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost poruchy 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* 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 se závažnou 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* virem u imunokompromitovaných pacientů

- *Dospělí*

K profylaxi infekcí *herpes simplex* u imunokompromitovaných pacientů se podává 200 mg acikloviru čtyřikrát denně, přibližně v 6hodinových intervalech.

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* 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 poruchy 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* 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 se závažnou 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*

- Dospělí

Při léčbě infekcí *varicella* a *herpes zoster* je nutné podávat dávky 800 mg acikloviru pětkrát 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 nástupu 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.

2-5 let: 400 mg acikloviru 4× denně.

mladší než 2 roky: 200 mg acikloviru 4× denně.

Přesnější výši dávky lze stanovit jako 20 mg acikloviru/kg tělesné hmotnosti (maximálně 800 mg) podávaných 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 poruchy funkce ledvin, proto se má dávka upravit (viz bod *Porucha funkce ledvin*).

U starších pacientů, kteří dostávají vysoké dávky acikloviru perorálně, 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* se u pacientů se závažnou 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 závažnou 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 imunodeficiency

- Dospělí

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

V průběhu léčby příjemců kostní dřeně by měla 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 poruchy 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* se u pacientů se závažnou 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 závažnou 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 Zirvin je určen pro perorální podání. Tabletu je třeba spolknout celou a zapít trochou vody.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stav hydratace

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

Porucha funkce ledvin

Riziko poruchy funkce ledvin se při užívání jiných nefrotoxických léčivých přípravků zvyšuje.

Porucha funkce ledvin a starší pacienti

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 odpovédět na pokračující léčbu aciklovirem (viz bod 5.1).

Tento léčivý přípravek 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. Léčivé přípravky podávané souběžně, které se eliminují stejným mechanismem, mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci acikloviru.

Probenecid a cimetidin zvyšují tímto mechanismem AUC acikloviru a snižují jeho renální clearance. Bylo prokázáno, že při paralelním podávání léčivých 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 po uvedení na trh 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 myší. 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 4,1 násobku 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 s opatrností.

Fertilita

Neexistují informace o účinku acikloviru na fertilitu žen.

Pro informace ohledně počtu spermií, jejich motilitu nebo morfologii viz klinické studie v bodě 5.2.

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

Kategorie frekvencí přiřazené níže uvedeným nežádoucím účinkům jsou pouze orientační, protože pro většinu účinků nejsou dostupná data pro výpočet jejich incidence. Navíc se výskyt nežádoucích účinků může měnit v závislosti na indikaci.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků podle frekvence výskytu byla použita 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 $< 1/10\ 000$.

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, somnolence, 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: dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: reverzibilní zvýšení hladin bilirubinu a jaterních enzymů.

Velmi vzácné: hepatitida, žloutenka.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: svědění, vyrážka (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 hladiny 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Aciklovir se pouze částečně absorbuje v gastrointestinálním traktu. Po jednorázové dávce až 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 nauzey 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 má být zvážena jako léčebná volba v případě symptomatického předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémové použití, nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy,
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), viru *Epstein-Barrové* (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 savcím 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 mají 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 µg/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 µg/ml (3,1 µmol). U hladin C_{ssmax} je pozorováno méně než proporcionalní 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 vytěšňováním 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. U dospělých bylo prokázáno, že po perorálním podání se terminální plazmatický poločas acikloviru pohybuje mezi 2,8 a 4,1 hodinami. Renální clearance acikloviru ($CL_r = 14,3 \text{ l/h}$) je podstatně vyšší než clearance kreatininu, což ukazuje, že k vylučování léku 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

U novorozenců a mladších kojenců (0 až 3 měsíce věku) léčených dávkami 10 mg/kg podávaných v parenterální infuzi v jednohodinových intervalech každých 8 hodin byl konečný plazmatický poločas 3,8 hodiny.

Starší pacienti

Konečný plazmatický poločas 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 terminálního plazmatického poločasu acikloviru je malá.

Porucha ledvin

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

Další zvláštní skupiny pacientů

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 motilitu, ani na jejich morfologii.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

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

Kancerogenita

Dlouhodobé studie prováděné u myši a u potkanů neprokázal 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 nemělo systémové podávání acikloviru u potkanů, králíků ani u myší žádné embryotoxické ani teratogenní účinky.

V nestandardním testu na potkanech se vyskytly fetální abnormality, avšak jenom jako následek tak vysokých subkutánních dávek, které vedly známkám toxicity i u matek. Klinický význam těchto pozorování není jistý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K30
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Zirvin 200 mg jsou balené v PVC/Al blistrech.

Velikosti balení: 20, 25 a 30 tablet

Tablety přípravku Zirvin 400 mg tablety jsou balené v PVC/Al blistrech.

Velikosti balení: 10, 25 a 70 tablet

Tablety přípravku Zirvin 800 mg jsou balené v PVC/Al blistrech.

Velikosti balení: 25 a 35 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zirvin 200 mg: 42/065/18-C

Zirvin 400 mg: 42/066/18-C

Zirvin 800 mg: 42/067/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 4. 2024