

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Virolex 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg aciklovirja.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 202,92 mg/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele, okrogle, izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom *Herpes simplex*:

- primarni genitalni herpes,
- ponavljajoči se (rekurentni) genitalni herpes,
- mukokutani herpes pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom,
- preprečevanje okužb z virusom *Herpes simplex* (po presaditvi kostnega mozga ali ledvic, pri aplaziji kostnega mozga po zdravljenju s citostatiki, ponavljajoči se (rekurentni) genitalni herpes (6-krat ali večkrat na leto), pogosto ponavljajoče se okužbe pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom, okužbe pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom).

Indikacije ne vključujejo okužb z virusom *Herpes simplex* pri novorojenčkih in hudih okužb s tem virusom pri otrocih z oslabljenim imunskim odzivom.

Okužbe z virusom *Varicella zoster*:

- hude ali prolongirane oblike noric pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom,
- herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster (pasovec), zlasti pri osebah, starejših od 50 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik naj dobi zdravilo čimprej, takoj ko se pojavijo prvi znaki bolezni (v prodromalni fazi).

Zdravljenje okužb z virusom *Herpes simplex*

Odrasli:

Tip okužbe	Odmerek 1 tableta = 200 mg	Število odmerkov na dan	Trajanje zdravljenja
- mukokutani herpes	200 mg	5	5 dni

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- mukokutani herpes pri bolnikih z močno oslavljenim imunskim odzivom	400 mg	5	10 dni
genitalni herpes:			
- primarni	200 mg	5	5 do 10 dni
- rekurentni	200 mg	5	5 dni
herpetični ekcem	200 mg	5	5 dni
- preprečevanje rekurentnega genitalnega herpesa	200 mg ali 400 mg	4 ali 2	6 do 12 mesecev dokler je stanje tvegano
- preprečevanje okužb pri bolnikih z močno oslavljenim imunskim odzivom	400 mg	2 do 4	

Otroci:

Odmerek za otroke, starejše od 2 let, je enak kot za odrasle, za mlajše od 2 let pa je za polovico manjši od odmerka za odrasle.

Zdravljenje okužb z virusom *Varicella zoster*

Tip okužbe	Odmerek	Število odmerkov na dan	Trajanje zdravljenja
herpes zoster ophtalmicus	800 mg	5	7 do 10 dni
herpes zoster (pasovec)	800 mg	5	7 do 10 dni
norice:	20 mg/kg*	4	5 dni
- otroci, mlajši od 2 let	200 mg	4	5 dni
- otroci od 2 do 6 let	400 mg	4	5 dni
- otroci, starejši od 6 let	800 mg	4	5 dni

*maksimalni enkratni odmerek je 800 mg

Starejši:

Pri starejših bolnikih je treba upoštevati možnost zmanjšane ledvične delovanja in temu ustrezno prilagoditi odmerek (glejte Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju).

Starejši bolniki, ki jemljejo velike peroralne odmerke aciklovirja, morajo biti ustrezno hidrirani.

Pri starejših osebah je potrebna posebna previdnost in spremljanje kreatininskega očistka.

Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju

Pri dajanju zdravila bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem je priporočljiva previdnost. Bolnik mora biti ustrezno hidriran.

Pri zdravljenju okužb z virusom *Herpes simplex* pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek, manjši od 10 ml/min) je priporočljivo zmanjšati odmerek na 200 mg aciklovirja dvakrat na dan (v približno dvanajsturnih presledkih).

Pri zdravljenju okužb z virusom *Herpes zoster* pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek, manjši od 10 ml/min) je priporočljivo zmanjšati odmerek na 800 mg aciklovirja dvakrat na dan (v približno dvanajsturnih presledkih), pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 10 do 25 ml/min) pa na 800 mg aciklovirja trikrat na dan (v približno osemurnih presledkih).

Kreatininski očistek	Odmerek
25 do 50 ml/min (0,41 do 0,83 ml/s)	običajni odmerek
10 do 25 ml/min (0,16 do 0,41 ml/s)	običajni odmerek*, 800 mg** na 8 ur
0 do 10 ml/min (0 do 0,16 ml/s)	200 mg* ali 800 mg** na 12 ur

* okužba z virusom *Herpes simplex*

** herpes zoster

Način uporabe

Tablete naj bolnik jemlje čez dan v štiri-, šest- ali dvanajsturnih presledkih. Ponoči naj jih ne jemlje. Bolnik lahko zdravilo Virolex jemlje na tešče ali po obroku. Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj

1.3.1	Aciklovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, valaciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil poveča tveganje za pojav ledvične okvare.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in pri starejših bolnikih

Aciklovir se izloča preko ledvic, zato je treba pri bolnikih z ledvično okvaro odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je ledvično delovanje verjetno zmanjšano, zato je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Tako pri starejših bolnikih kot bolnikih z ledvično okvaro obstaja povečano tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov, zato moramo biti pri teh bolnikih posebej pozorni na morebiten pojav teh učinkov. V primerih, o katerih so poročali, so bile te reakcije običajno reverzibilne po ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri dolgotrajnem ali ponavljajočem se zdravljenju z aciklovirjem pri bolnikih z močno zmanjšano odpornostjo se lahko poveča odpornost določenih sevov virusov, ki se morda ne bodo odzvali na nadaljnje zdravljenje z aciklovirjem (glejte poglavje 5.1).

Stanje hidracije

Pri bolnikih, ki prejemajo velike peroralne odmerke aciklovirja, je treba poskrbeti za ustrezno hidracijo.

Laktoza

Zdravilo Virolex vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir se izloča predvsem s sečem v nespremenjeni obliki prek aktivne tubulne sekrecije. Vsako zdravilo, ki ga dajemo sočasno in se izloča z enakim mehanizmom, lahko poveča plazemsko koncentracijo aciklovirja. Na ta način probenecid in cimetidin povečata AUC aciklovirja in zmanjšata njegov ledvični očistek. Podobno je pri sočasni uporabi aciklovirja in mikofenolat mofetila, imunosupresivnega zdravila, ki se uporablja pri bolnikih s presajenim organom, prišlo do povečanja plazemske AUC aciklovirja in neaktivnega presnovka mikofenolat mofetila. Zaradi širokega terapevtskega indeksa aciklovirja pa odmerka ni treba prilagajati.

Eksperimentalna raziskava pri petih moških je pokazala, da sočasno zdravljenje z aciklovirjem poveča AUC celokupnega teofilina za približno 50 %. Med sočasnim zdravljenjem z aciklovirjem je priporočljivo merjenje koncentracije teofilina v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi aciklovirja lahko razmislimo samo, kadar je pričakovana korist večja od morebitnega neznanega tveganja.

V registru nosečnosti so dokumentirani izidi nosečnosti v obdobju trženja zdravila pri ženskah, ki so

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bile izpostavljene katerikoli formulacijam aciklovirja. Izsledki v registru ne kažejo povečanega števila prirojenih okvar pri otrocih žensk, ki so bile izpostavljene aciklovirju, v primerjavi s splošno populacijo. Prirojene okvare, ki so se pojavile, niso imele nobene posebnosti ali določenega vzorca, kar bi lahko kazalo na skupni vzrok. Sistemsko dajanje aciklovirja v mednarodno priznanih standardnih testih ni povzročilo embriotoksičnih ali teratogenih učinkov pri kuncih, podganah in miših. V nestandardnem testu pri podganah pa so opazili anomalije ploda, vendar le po dajanju subkutanih odmerkov, ki so bili toksični za mater. Klinični pomen teh ugotovitev ni jasen.

Dojenje

Po peroralnem dajanju 200 mg aciklovirja petkrat dnevno je bila izmerjena koncentracija aciklovirja v materinem mleku 0,6- do 4,1-krat večja od plazemske koncentracije. Pri tej koncentraciji bi bil lahko dojenček izpostavljen odmerkom aciklovirja do 0,3 mg/kg/dan. V primeru, da mora doječa ženska prejemati aciklovir, je zato priporočljiva previdnost.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Virolex na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.2).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je potrebno upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možne neželene učinke zdravila Virolex.

Raziskave, v katerih bi preučevali učinek aciklovirja na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, niso bile opravljene. Prav tako samo na podlagi farmakološkega delovanja učinkovine ni mogoče sklepati, kakšen vpliv ima na te aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Kategorije pogostnosti spodaj navedenih neželenih učinkov temeljijo na ocenah, saj za večino učinkov ustreznih podatkov za izračun pogostnosti ni na voljo. Pogostnost neželenih učinkov se lahko razlikuje tudi glede na indikacijo.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Virolex, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- zelo redki: anemija, levkopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

- redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

- pogosti: glavobol, omotica
- zelo redki: agitacija, zmedenost, tremor, ataksija, dizartrija, halucinacije, psihotični simptomi, konvulzije, somnolenca, encefalopatija, koma

Zgoraj navedeni učinki so ponavadi reverzibilni, o njih pa so običajno poročali pri bolnikih z ledvično

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

okvaro ali drugimi predisponirajočimi dejavniki (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- redki: dispneja

Bolezni prebavil

- pogosti: bruhanje, navzea, driska, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- redki: reverzibilno povečanje koncentracije bilirubina in aktivnosti jetrnih encimov
- zelo redki: hepatitis, zlatenica

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: pruritus, izpuščaji (vključno s fotosenzitivnostjo)
- občasni: urtikarija, pospešeno difuzno izpadanje las
Pospešeno difuzno izpadanje las je bilo povezano z vrsto bolezenskih procesov in zdravil; vzročna povezava z aciklovirjem ni gotova.
- redki: angioedem

Bolezni sečil

- redki: povečana koncentracija sečnine in kreatinina v krvi
- zelo redki: akutna ledvična odpoved, bolečine v ledvicah
Bolečine v ledvicah so lahko povezane z odpovedjo ledvic.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: utrujenost, povišana telesna temperatura

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Aciklovir se le delno absorbira v prebavilih. Pri bolnikih, ki so zaužili prevelike odmerke do 20 g aciklovirja naenkrat, običajno ni prišlo do toksičnih učinkov. Pri nenamernem, ponavljajočem se prevelikem peroralnem odmerjanju, ki je trajalo več dni, so se pojavili učinki na prebavilih (kot sta slabost in bruhanje) in nevrološki učinki (glavobol in zmedenost).

Pri prevelikem intravenskem odmerjanju aciklovirja je prišlo do povečane koncentracije serumskega kreatinina in sečninskega dušika v krvi ter posledične ledvične odpovedi. V povezavi s prevelikim odmerjanjem so poročali o nevroloških učinkih, kot so zmedenost, halucinacije, agitacija, konvulzije in koma.

1.3.1	Aciklovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravljenje

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov toksičnosti. Hemodializa znatno pospeši odstranjevanje aciklovirja iz krvi, zato lahko v primeru simptomatičnega prevelikega odmerjanja razmislimo o hemodializi kot možnem načinu zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze); oznaka ATC: J05AB01.

Farmakodinamični učinki

Aciklovir je protivirusno zdravilo, ki učinkuje lokalno in sistemsko. Deluje virustatično in je učinkovit proti virusu *Herpes simplex* tipa 1 in tipa 2 (HSV-1 in HSV-2) ter virusu *Varicella zoster* (VZV).

Mehanizem delovanja

V celici, okuženi s virusom, aciklovir s fosforilacijo prehaja v aciklovir monofosfat. Reakcijo katalizira encim timidin kinaza, ki jo virus kodira mnogo bolje, kot se kodira timidin kinaza v neokuženih celicah. Celične kinaze nato fosforilirajo aciklovir monofosfat v difosfat in trifosfat. Aciklovir trifosfat je aktivna oblika in deluje kot zaviralec in kot substrat za virusno deoksiribonukleinsko polimerazo. Preprečuje sintezo virusne deoksiribonukleinske kisline in pri tem ne vpliva na normalne celične procese.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aciklovir se po peroralnem dajanju počasi in nepopolno absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v serumu doseže v uri in pol do dveh urah. Biološka uporabnost je 13 do 21-odstotna in se še zmanjša s povečevanjem odmerka.

Porazdelitev

Dobro prehaja v vsa telesna tkiva, organe in telesne tekočine: v možgane, ledvica, pljuča, jetra, mišice, vranico, maternico, nožnično sluznico, nožnične izločke, v cerebrospinalno tekočino ter herpesno vezikularno tekočino. Na serumske beljakovine se veže 15,4 % aciklovirja.

Presnova in izločanje

Aciklovir se ne presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra.

Biološka razpolovna doba je po peroralnem dajanju pri odraslem z normalnim ledvičnim delovanjem približno tri ure.

Pri zdravih ljudeh se aciklovir izloča pretežno nespremenjen s sečem (80 %); glavna procesa izločanja sta tubularna sekrecija in glomerularna filtracija. 8,5 do 14 % se ga izloči v obliki presnovka karboksimetoksimetilguanina, pri zmanjšanem ledvičnem delovanju pa je v tej obliki skoraj vsa učinkovina. Manj kot 2 % ga je tudi v blatu ter zanemarljivo majhne količine v izdihanem CO₂.

Farmakokinetika aciklovirja pri otrocih, starejših od enega leta, je podobna kot pri odraslih. Pri novorojenčkih (starih do 3 mesece), ki so vsakih 8 ur prejeli odmerek po 10 mg/kg z infuzijo, ki je trajala eno uro, je bila C^{ss}_{max} 61,2 mikromol (13,8 mikrogram/ml), C^{ss}_{min} pa 10,1 mikromol (2,3 mikrogram/ml). Pri drugi skupini novorojenčkov, ki so vsakih 8 ur prejeli 15 mg/kg, sta se C_{max} in C_{min} povečali približno sorazmerno z odmerkom, in sicer C_{max} je znašala 83,5 mikromol (18,8 mikrogram/ml), C_{min} pa 14,1 mikromol (3,2 mikrogram/ml).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

SmPCPIL154776_1	16.09.2020 – Updated: 16.09.2020	Page 6 of 8
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Aciklovir je za laboratorijske živali nizko toksičen. LD₅₀ pri glodalcih po peroralnem dajanju znaša več kot 10 g/kg telesne mase, po intravenskem dajanju so vrednosti LD₅₀ med 400–600 mg/kg in za intraperitonealno dajanje znašajo od ≈1000 do 1450 mg/kg. Pri podganah so po ponovljenih intravenskih aplikacijah v nefronih ledvic opazili kristale aciklovirja in zmanjšano funkcijo ledvic. Po topični uporabi aciklovirja na koži ali na očesu v živalskih modelih, niso opazili znakov toksičnosti, razen rahle iritacije pri visokih odmerkih.

Aciklovir ni imel toksičnih učinkov na reprodukcijo in teratogenih učinkov pri miših, podganah in kuncih. V 22 od 25 *in vitro* in *in vivo* genotoksičnih študijah aciklovir ni bil mutagen. Prelomi kromosomov so bili prisotni v limfocitih, vendar le pri zelo visokih koncentracijah. V študijah na miših in podganah aciklovir ni bil kancerogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01646/001

1.3.1	Aciclovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 5. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 01. 2021