

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HERPESIN 200 mg tablety
HERPESIN 400 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Herpesin 200 mg

Jedna tableta obsahuje 200 mg acikloviru.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 190 mg laktózy.

Herpesin 400 mg

Jedna tableta obsahuje 400 mg acikloviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku:

Herpesin 200 mg: světle fialové, ploché, kulaté tablety se zkosenými hranami, s půlící rýhou na jedné straně. Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

Herpesin 400 mg: růžové, ploché, kulaté tablety se zkosenými hranami, s půlící rýhou na jedné straně. Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Aciklovir v perorální lékové formě je indikován k léčbě kožních a slizničních forem infekcí vyvolaných virem *herpes simplex*, včetně primární a rekurentní genitální herpetické infekce (mimo infekcí vyvolaných tímto virem u novorozenců a závažných infekcí vyvolaných tímto virem u imunokompromitovaných dětí).

Aciklovir v perorální lékové formě je indikován k supresi rekurentních infekcí (prevence rekurence) vyvolaných virem *herpes simplex* u imunokompetentních pacientů.

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

Aciklovir v perorální lékové formě je indikován k léčbě infekcí vyvolaných virem varicella zoster (*varicella, herpes zoster*). 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 těžké ARC) nebo po transplantaci kostní dřeně.

Přípravek je určen pro použití u dětí, dospívajících i dospělých.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba infekcí vyvolaných virem *herpes simplex*

Dospělí

Obvykle se podává 200 mg acikloviru pětikrát denně ve čtyřhodinových intervalech s vynecháním jedné noční dávky. Přípravek se užívá po dobu pěti dnů, u těžce probíhající infekce může být léčba prodloužena.

U těžce imunokompromitovaných pacientů (např. po transplantaci kostní dřeně) nebo u pacientů s poruchou absorpce ze střeva může být dávka zdvojnásobena na 400 mg pětikrát denně, anebo může být nahrazena intravenózním podáním.

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 virem *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 podání acikloviru.

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 virem *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 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 virem *herpes simplex* u imunokompetentních pacientů

Dospělí

K supresi infekcí virem *herpes simplex* u osob s normální funkcí imunitního systému se podává dávka

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 exacerbací 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 snížení funkce ledvin, proto by se měla 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 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 virem *herpes simplex* u imunokompromitovaných pacientů

Dospělí

K profylaxi infekcí virem *herpes simplex* 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 virem *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 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 virem *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 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 virem *varicella zoster*

Při léčbě infekcí virem *varicella zoster* se podává 800 mg acikloviru pětikrát denně ve čtyřhodinových intervalech s vynecháním jedné noční dávky po dobu sedmi dní.

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

Děti od 6 let:	800 mg acikloviru 4x denně.
2 - < 6 let:	400 mg acikloviru 4x denně.
Děti do 2 let:	200 mg acikloviru 4x denně.

Léčba má trvat pět dní.

Přesnou dávku lze stanovit jako 20 mg acikloviru na 1 kg tělesné hmotnosti (dávka nesmí přesáhnout 800 mg) podávaných 4x denně.

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

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba brát v potaz možnost snížení funkce ledvin a je třeba odpovídajícím způsobem upravit dávkování (viz níže „*Porucha funkce ledvin*“).

U starších pacientů na vysokých perorálních dávkách acikloviru musí být zajištěna dostatečná hydratace.

Porucha funkce ledvin

Při podávání přípravku Herpesin pacientům s poruchou funkce ledvin je doporučena opatrnost. Musí být zajištěna dostatečná hydratace.

Při léčbě infekcí virem *varicella zoster* u pacientů s výrazným snížením imunitní reakce a s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 10 ml/minutu) je obvykle doporučována dávka až 800 mg dvakrát denně ve dvanáctihodinových intervalech. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 10–25 ml/minutu) je vhodná dávka 800 mg třikrát denně v osmihodinových intervalech.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávkování s cílem vyvarovat se kumulaci acikloviru v těle.

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 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 virem *varicella zoster* se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 10 ml/minutu) je obvykle doporučována dávka až 800 mg dvakrát denně ve dvanáctihodinových intervalech. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 10-25 ml/minutu) je vhodná dávka 800 mg třikrát denně v osmihodinových intervalech.

Způsob podání

Tablety přípravku Herpesin se užívají s jídlem a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny - zvláště u starších pacientů.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na aciklovir, nebo na valaciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hydratace: u pacientů, kteří dostávají vysoké perorální dávky acikloviru, je nutné udržovat přiměřenou hydrataci.

Společně s užitím jiných nefrotoických léčivých přípravků se zvyšuje riziko poruchy funkce ledvin.

Podávání přípravku pacientům s poruchou funkce ledvin a starším pacientům:

Aciklovir je vylučován cestou renální clearance, proto musí být u pacientů s poruchou renálních funkcí dávka snížena (viz bod 4.2 *Dávkování a způsob podání*). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkcí ledvin, proto se má u této skupiny pacientů zvážit snížení dávk. U obou skupin, a to u starších pacientů a pacientů se sníženou funkcí ledvin je zvýšené riziko vývoje neurologických nežádoucích účinků, a proto má být výskyt těchto nežádoucích účinků pečlivě sledován. U hlášených případů byly tyto reakce při ukončení léčby vesměs reverzibilní (viz bod 4.8).

Delší nebo opakovaná léčba aciklovirem u jedinců s těžkou poruchou imunity může vést k selekci virových kmenů s omezenou senzitivitou, které nemusí reagovat na pokračující léčbu aciklovirem (viz bod 5.1).

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek (Herpesin 200 mg) užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 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. Některé přípravky podávané souběžně a jsou eliminované stejným mechanismem, mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci acikloviru.

Probenecid a cimetidin zvyšují tímto mechanismem AUC systémově podávaného acikloviru a snižují renální clearance acikloviru.

Bylo prokázáno, že při paralelním podávání léků, které kompetují při vylučování s aciklovirem, dochází ke zvýšení AUC systémově podávaného acikloviru a inaktivního metabolitu mofetil-mykofenolátu, imunosupresivního agens užívaného u transplantovaných pacientů. Avšak není zapotřebí dávkování upravovat pro široký terapeutický index acikloviru.

Experimentální studie s pěti subjekty mužského pohlaví ukázala, že souběžná léčba aciklovirem zvyšuje AUC celkově podávaného theofylinu o přibližně 50 %. Je doporučeno měřit plazmatickou koncentraci během souběžné terapie aciklovirem.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Viz klinické studie v bodě 5.2

Těhotenství

Aciklovir se má užívat v průběhu těhotenství, pouze pokud předpokládaný terapeutický přínos převyší možné riziko pro plod.

Postmarketingový registr sledování těhotných žen dokumentuje výsledky užívání kterýchkoliv lékových forem acikloviru. Tento registr ukázal, že u dětí, jejichž matky užívaly aciklovir, nedochází k nárůstu výskytu vrozených vad ve srovnání s normální populací. Vyskytující se vrozené vady nebyly ani unikátní, ani nesledovaly určitý vzor, aby bylo možné najít 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 4,1násobku 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

Studie hodnotící vliv acikloviru na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Z farmakologie uvedeného léčiva ani nelze takový vliv odvodit, přesto je nutné při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje zvážit klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků acikloviru.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující ustálená označení byla použita ke klasifikaci nežádoucích účinků podle frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: anémie, leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaxe

*Psychiatrické poruchy**

Velmi vzácné: agitovanost, zmatenost, halucinace, příznaky psychózy

*Poruchy nervového systému**

Časté: bolest hlavy, závratě

Velmi vzácné: třes, ataxie, dysartrie, křeče, somnolence, encefalopatie, kóma

*Výše zmíněné příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou hlášeny u pacientů s poruchou renálních funkcí, nebo s jinými predisponujícími faktory (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, průjem, bolest 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. Příčná spojitost s léčbou aciklovirem je nepravděpodobná.

Vzácné: angioedém

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu

Velmi vzácné: akutní renální selhání, bolest v oblasti ledvin

Bolest v oblasti ledvin může souviset s renálním selháním.

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

4.9. Předávkování

Příznaky

Aciklovir se pouze částečně absorbuje v gastrointestinálním traktu. Po jednorázové dávce 20 g acikloviru nedošlo k vývoji toxických příznaků. Při opakovaném perorálním podání vysokých dávek acikloviru po dobu několika dnů došlo k vývoji gastrointestinálních projevů (jako je nauzea a zvracení) nebo neurologických příznaků (jako jsou bolest hlavy a zmatenost).

Léčba

Pacienti musí být intenzivně monitorováni ohledně možných známek toxicity. Hemodialýza významně zvyšuje vylučování acikloviru z krve, a proto má být použita při prvních příznacích předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímě působící antivirotika. 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 virů *herpes simplex* (HSV) typu 1 a 2, viru *varicella zoster*

(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 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie prokázaly, že včasné zahájení léčby pásového oparu aciklovirem má pozitivní efekt na bolest a může snížit incidenci postherpetické neuralgie.

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. Předchází-li jednoměsíční intravenózní terapie aciklovirem, dochází ke snížení mortality u pacientů po transplantaci kostní dřeně.

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 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. Zdanlivé 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 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 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 neměl aciklovir 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

Herpesin 200 mg

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, želatina, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát; glycerol; hlinitý lak erythrosinu (E 127); hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Herpesin 400 mg

Kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, želatina, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát; glycerol; hlinitý lak erythrosinu (E 127); hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2. Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Blistr PVC/Al, krabička.

Velikost balení:

25 nebo 50 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Herpesin 200 mg: 42/1156/94-A/C
Herpesin 400 mg: 42/1156/94-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 12. 1994
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 6. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2024