

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Zovirax® 200 mg/ 5 ml** (aciclovírium)

Perorálna suspenzia

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

#### **Zloženie lieku**

Liečivo: aciclovírium (aciclovir) 200 mg v 5 ml suspenzie.

Pomocné látky: sorbitol solution 70 % (sorbitol 70 %), glycerolum (glycerol), cellulolum dispersum (celulóza), methylparabenum (metylparabén), propylparabenum (propylparabén), aroma banana (banánová príchuť), vanillin (vanilín), aqua purificata (čistená voda).

#### **Farmakoterapeutická skupina**

Chemoterapeutikum.

#### **Charakteristika**

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

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

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

Väčšina klinických izolátov s nižšou citlivosťou preukazovala relatívny nedostatok vírusovej TK, boli však hlásené aj kmene so zmenenou vírusovou TK alebo DNA polymerázou. K objaveniu sa kmeňov s nižšou citlivosťou môže tiež viesť expozícia izolátov HSV aciklovirom in vitro. Vzťah medzi citlivosťou izolátov HSV určenou in vitro a klinickou odpoveďou na liečbu aciklovirom nie je jasný.

Je potrebné upozorniť všetkých pacientov, aby zabránili možnému prenosu vírusu, obzvlášť v tých prípadoch, keď sú prítomné aktívne lézie.

#### **Indikácie**

Perorálne formy Zoviraxu sú indikované na liečbu infekcií kože a slizníc, ktoré spôsobuje vírus Herpes simplex, vrátane primárneho a recidivujúceho genitálneho herpesu.

Perorálne formy Zoviraxu sú indikované na supresiu (prevenciu recidív) rekurentných infekcií vírusom Herpes simplex u imunokompetentných pacientov.

Perorálne formy Zoviraxu sú indikované na profylaxiu infekcií vírusom Herpes simplex u pacientov so zníženou imunitou.

Perorálne formy Zoviraxu sú indikované na liečbu infekcií vírusom Varicella (ovčie kiahne) a Herpes zoster (pásový opar). Štúdie dokázali, že včasná liečba pásového oparu Zoviraxom

mala priaznivý vplyv na bolesť a je schopná znížiť incidencia postherpetickej neuralgie (zosterová bolesť).

Perorálne formy Zoviraxu sú indikované na liečbu niektorých ťažko imunodeficientných pacientov, menovite pacientov s pokročilým ochorením HIV (počty CD4+ <200/mm<sup>3</sup>, vrátane pacientov s AIDS a ťažkého ARC) alebo po transplantácii kostnej drene. Štúdie dokázali, že perorálny Zovirax, podávaný súčasne s antiretrovírusovou liečbou (hlavne perorálny Retrovir), znížil úmrtnosť u pacientov s pokročilým ochorením HIV, a že perorálny Zovirax, ktorému predchádzala mesačná liečba intravenóznym Zoviraxom, znižuje úmrtnosť u pacientov po transplantácii kostnej drene. Navyše perorálny Zovirax poskytoval účinnú profylaxiu herpetických ochorení.

### **Kontraindikácie**

Zovirax suspenzia je kontraindikovaná u pacientov so známou precitlivosťou na aciklovir alebo ktorúkoľvek inú zložku prípravku a valaciclovir.

### **Nežiaduce účinky**

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

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov v zmysle frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , menej časté  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ , zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ , veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ .

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Anémia, leukopénia, trombocytopenia

#### Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaxia

#### Psychické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, závrat

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

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

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: Dyspnoe

#### Gastrointestinálne poruchy

Časté: Nauzea, dávenie, hnačka, bolesť brucha

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Reverzibilný vzostup bilirubínu a pečeňových enzýmov

Veľmi zriedkavé: Hepatitída, žltáčka

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Pruritus, vyrážka (vrátane fotosenzitivity)

Menej časté: Urtikária, zrýchlené difúzne vypadávanie vlasov

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

Zriedkavé: Angioedém

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Vzostup hladiny močoviny a kreatinínu v krvi

Veľmi zriedkavé: Akútne zlyhanie obličiek

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Únava, horúčka

#### **Interakcie**

Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

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

#### **Dávkovanie a spôsob podávania**

##### Dávkovanie u dospelých pacientov:

##### Liečba infekcií vírusom Herpes simplex:

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

U ťažko imunodeficientných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou resorpciou z čreva je možné dávku zdvojnásobiť na 400 mg, prípadne je treba zvážiť i intravenóznú aplikáciu.

S podávaním sa má začať čo najskôr po objavení infekcie; u rekurentných infekcií sa má začať už v prodromálnom období alebo pri prvom objavení lézií.

##### Supresia infekcií vírusom Herpes simplex:

K supresii infekcií vírusom Herpes simplex u pacientov s normálnou funkciou imunitného systému sa používa dávka 200 mg Zoviraxu štyrikrát denne v približne šesťhodinových intervaloch.

U mnohých pacientov je možné prejsť na veľmi vhodné podávanie 400 mg Zoviraxu dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

Postupná titrácia nadol k 200 mg Zoviraxu trikrát denne v približne osemhodinových intervaloch alebo dokonca len dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch sa môže prejavovať ako dostatočne účinná.

U niektorých pacientov sa môže objaviť exacerbácia infekcie aj pri celkovej dennej dávke 800 mg Zoviraxu.

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

##### Profylaxia infekcií vírusom Herpes simplex u pacientov s oslabenou imunitou:

Na profylaxiu infekcií vírusom Herpes simplex u pacientov s oslabenou imunitou sa má užívať 200 mg Zoviraxu štyrikrát denne v približne šesťhodinových intervaloch.

U ťažko imunodeficientných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou resorpciou z čreva je možné dávku zdvojnásobiť na 400 mg, prípadne je treba zvážiť i možnosť intravenózneho podávania.

Trvanie profylaktického podávania je podmienené trvaním rizikového obdobia.

##### Liečba infekcií vírusom Varicella a Herpes zoster:

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

U ťažko imunodeficientných pacientov (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s porušenou resorpciou z čreva sa má zvážiť možnosť intravenózneho aplikácie.

S podávaním sa má začať čo najskôr po objavení infekcie. Liečba dosahuje lepšie výsledky vtedy, keď sa s ňou začalo čo najskôr po nástupe vyrážok.

Liečba ťažko imunodeficientných pacientov:

Na liečbu pacientov s prejavmi ťažkej imunodeficiencie sa má podávať 800 mg Zoviraxu štyrikrát denne v približne šesťhodinových intervaloch.

Liečbe pacientov po transplantácii kostnej drene má predchádzať až mesačné intravenózne podávanie Zoviraxu (pozri Informácie o predpisovaní infúzie Zovirax I.V.)

U pacientov po transplantácii kostnej drene bolo študované trvanie liečby 6 mesiacov (od 1 do 7 mesiacov po transplantácii). U pacientov s pokročilým ochorením HIV trvala študovaná liečba 12 mesiacov, ale je pravdepodobné, že títo pacienti by v záujme profitovania z dlhodobejšej liečby v nej pokračovali.

Dávkovanie u detí:

Na liečbu infekcií vírusom Herpes simplex a na profylaxiu infekcií vírusom Herpes simplex u imunodeficientných pacientov sa má Zovirax podávať deťom od dvoch rokov v dávkach ako pre dospelých a u detí mladších ako dva roky sa má podávať polovičná dávka ako dospelým.

Na liečbu varicelly možno podávať deťom starším ako šesť rokov 800 mg Zoviraxu štyrikrát denne a deťom vo veku od dvoch do šiestich rokov môžeme podávať 400 mg Zoviraxu štyrikrát denne.

Deťom vo veku pod dva roky môžeme podávať 200 mg Zoviraxu štyrikrát denne. Dávkovanie by mohlo byť presnejšie pri prepočítavaní 20 mg Zoviraxu/kg telesnej hmotnosti (nesmie prekročiť 800 mg) štyrikrát denne. Liečba má trvať päť dní.

O supresii infekcií vírusom Herpes simplex alebo o liečbe infekcií vírusom Herpes zoster nie sú u detí s dobrou funkciou imunitného systému žiadne dostupné údaje.

Na liečbu ťažko imunodeficientných detí vo veku nad dva roky sa podľa malého množstva údajov odporúča podávanie dávok ako pre dospelých.

Dávkovanie v staršom veku:

V staršom veku klesá celkový klírens acikloviru paralelne s klírensom kreatinínu. Je nevyhnutné zabezpečiť dostatočnú hydratáciu starších pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky perorálneho Zoviraxu.

Zvláštnu pozornosť treba venovať redukcii dávkovania u starších pacientov s poškodenou funkciou obličiek.

Dávkovanie pri poškodení obličiek:

Pri podávaní Zoviraxu pacientom s poškodenou funkciou obličiek je potrebná opatrnosť a je nevyhnuté zabezpečiť dostatočnú hydratáciu.

V liečbe a profylaxii infekcií vírusom Herpes simplex u pacientov s poškodenou funkciou obličiek nevedú odporúčané perorálne dávky Zoviraxu k hromadeniu acikloviru nad bezpečnú úroveň určenú pri intravenózneho infúzii. I napriek tomu sa však odporúča u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) prispôbiť dávku na 200 mg dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch.

V liečbe infekcií vírusom Varicella a Herpes zoster a tiež v liečbe ťažko imunodeficientných pacientov so súčasným ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10

ml/min) sa odporúča prispôbiť dávkovanie na 800 mg Zoviraxu dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch. U pacientov so stredným poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozsahu 10 – 25 ml/min) sa odporúča prispôbiť dávku na 800 mg Zoviraxu trikrát denne v približne osemhodinových intervaloch.

### **Špeciálne upozornenia**

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

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

Stav hydratácie: U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky perorálneho acikloviru, je nevyhnutné zabezpečiť dostatočnú hydratáciu.

#### Gravidita:

Výsledky užívania akejkoľvek formy Zoviraxu sú zdokumentované v post-marketingovom tehotenskom registri so súčasným užívaním acikloviru. Údaje z registra nedokázali nárast výskytu vrodených väd detí u žien vystavených účinkom Zoviraxu oproti bežnej populácii. Defekty, ktoré sa objavili, neboli jednotné ani neboli rovnakého druhu, aby mohli naznačovať spoločnú príčinu.

I napriek tomu sa však má starostlivo zvažovať potencionálna výhodnosť liečby voči možnému riziku.

#### Laktácia:

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

#### Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### Predávkovanie:

##### Symptómy a znaky:

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

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

#### Liečba:

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

### **Varovanie**

Nepoužívajte liek po uplynutí času použiteľnosti, ktorý je uvedený na obale.

**Balenie**

1 x 125 ml

**Uchovávanie**

Uchovávať v suchu pri teplote do + 25 °C.

**Dátum poslednej revízie textu**

Júl 2007