

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Virolex 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg aciklovira.

Pomoćna tvari s poznatim učinkom: laktoza: 202,92 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele, okrugle i izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcije virusom Herpes simplex:

- primarni genitalni herpes
- rekurentni genitalni herpes
- herpetični encefalitis i generalizirane infekcije
- mukokutani herpes u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- druge infekcije (ekcema herpeticum, hepatitis, proktitis, ezofagitis, upala pluća)
- sprječavanje infekcija virusom *Herpes simplex*:
 - nakon presađivanja koštane srži ili bubrega, pri aplaziji koštane srži nakon liječenja citostaticima
 - rekurentni genitalni herpes (6 puta ili više na godinu)
 - često ponavljane infekcije u bolesnika s normalnim imunološkim odgovorom
 - infekcije u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom.

Isključujući neonatalni *Herpes simplex* virus (HSV) i teške infekcije virusom *Herpes simplex* u imunokompromitirane djece.

Infekcije virusom Varicella zoster:

- vodene kozice u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- teški ili prolongirani oblici vodenih kozica u bolesnika s normalnim imunološkim odgovorom
- komplikacije kod vodenih kozica koje su posljedica neposrednog djelovanja virusa *Varicella zoster*
- herpes zoster u bolesnika s oslabljenim imunološkim odgovorom
- komplikacije pri herpes zosteru koje su posljedica neposrednog djelovanja virusa *Varicella zoster*
- herpes zoster ophtalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster (pojasasti osip), posebice u osoba starijih od 50 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U liječenju aciklovirom vrlo je važno da bolesnik dobije lijek što prije, odmah čim se uoče prvi

znakovi bolesti (prodromalna faza).

Liječenje infekcija virusom *Herpes simplex*

Odrasli:

Tip infekcije	Doza	Broj doza na dan	Trajanje liječenja
- Mukokutani herpes	200 mg	5	5 dana
- Mukokutani herpes u bolesnika s izrazito oslabljenim imunološkim odgovorom	400 mg	5	10 dana
Genitalni herpes			
- primarni	200 mg	5	5 do 10 dana
- rekurentni	200 mg	5	5 dana
Herpetični egzem	200 mg	5	5 dana
- Sprječavanje rekurentnog genitalnog herpesa	200 mg ili 400 mg	4 2	6 do 12 mjeseci
- Sprječavanje infekcija u bolesnika s izrazito oslabljenim imunološkim odgovorom	400 mg	2-4	dok je stanje rizično

Pedijatrijska populacija

Doza za djecu stariju od 2 godine jednaka je kao za odrasle, a za mlađe od 2 godine je za polovinu manja od doze za odrasle.

Liječenje infekcija virusom *Varicella zoster*

Tip infekcije	Doza	Broj doza na dan	Trajanje liječenja
Herpes zoster ophtalmicus	800 mg	5	7 do 10 dana
Herpes zoster (pojasasti osip)	800 mg	5	7 do 10 dana
Vodene kozice:	20 mg/kg*	4	5 dana
djeca mlađa od 2 godine	200 mg	4	5 dana
djeca u dobi od 2 do 6 godina	400 mg	4	5 dana
djeca starija od 6 godina	800 mg	4	5 dana

*maksimalna jednokratna doza je 800 mg

Doziranje kod oštećenja funkcije bubrega:

Savjetuje se oprez kod primjene aciklovira u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Treba održavati adekvatnu hidrataciju.

U liječenju infekcija virusom *Herpes simplex* u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min), potrebno je prilagoditi dozu na 200 mg aciklovira dva puta dnevno svakih 12 sati.

Kod liječenja herpes zoster infekcija preporučuje se prilagoditi dozu na 800 mg aciklovira dva puta na dan u intervalima od otprilike dvanaest sati za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/minuti) te na 800 mg aciklovira tri puta na dan u intervalima od približno osam sati za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u rasponu od 10 – 25 ml/minuti).

Stariji:

U starijih bolesnika mora se uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega te je u skladu s time potrebno prilagoditi dozu (vidjeti Doziranje kod oštećenja funkcije bubrega).

Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju u starijih bolesnika koji uzimaju visoke oralne doze aciklovira.

U starijih osoba potreban je poseban oprez i praćenje klirensa kreatinina.

Način primjene

Lijek Virolex uzima se na usta kroz dan u razmaku od 4, 6 ili 12 sati. Tijekom noći bolesnik ne uzima lijek.

4.3 Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na aciklovir i valaciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju u bolesnika koji primaju infuziju ili visoke oralne doze aciklovira.

Rizik oštećenja funkcije bubrega povećava se primjenom uz druge nefrotoksične lijekove.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u starijih bolesnika:

Aciklovir se eliminira renalnim klirensom, stoga se doza mora smanjiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Stariji bolesnici vjerojatno će imati smanjenu funkciju bubrega, stoga se mora razmotriti potreba za smanjenjem doze u ovoj skupini bolesnika. I stariji bolesnici i bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega imaju povećan rizik od razvijanja neuroloških nuspojava i mora ih se pomno pratiti zbog dokaza ovih učinaka. U zabilježenim slučajevima, ove reakcije bile su općenito reverzibilne nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

Produženi ili ponovljeni ciklusi uzimanja aciklovira u teško imunokompromitiranih pojedinaca mogu rezultirati selekcijom virusnih sojeva s smanjenom osjetljivošću, koji možda neće reagirati na nastavak liječenja aciklovirom (vidjeti dio 5.1).

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir se primarno eliminira nepromijenjen u urinu putem aktivne bubrežne tubularne sekrecije. Svi lijekovi koji se istodobno primjenjuju, a natječu se s ovim mehanizmom, mogu povećati koncentracije aciklovira u plazmi.

Probenecid i cimetidin povećavaju koncentraciju aciklovira u plazmi i produžuju njegovo biološko poluvrijeme ovim mehanizmom te smanjuju renalni klirens aciklovira.

Slično tome, porast AUC aciklovira u plazmi te neaktivnog metabolita mikofenolat mofetila, imunosupresora koji se primjenjuje u bolesnika nakon transplantacije, dokazani su kod istodobne primjene lijekova. Međutim, nije potrebna nikakva prilagodba doze zbog širokog terapijskog indeksa aciklovira.

Eksperimentalno ispitivanje na pet muških ispitanika ukazuje na to da istodobna terapija s aciklovirom povećava AUC ukupno primijenjenog teofilina za približno 50%. Preporučuje se mjeriti koncentracije u plazmi nakon istodobne terapije s aciklovirom.

Oprez je potreban i pri istodobnoj primjeni aciklovira i nefrotoksičnih ili neurotoksičnih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu aciklovira smije se razmotriti samo kada potencijalna korist nadilazi moguće nepoznate rizike.

Postmarketinški registar trudnoća zabilježio je rezultate trudnoća u žena izloženih bilo kojoj formulaciji aciklovira. Nalazi registra nisu pokazali porast broja defekata među ispitanicama izloženima aciklovirom u usporedbi s općom populacijom, a zapaženi defekti nisu pokazali jednoznačnost ili dosljednost koji bi ukazivali na zajednički uzrok.

Sistemska primjena aciklovira u međunarodno prihvaćenim standardnim ispitivanjima nije uzrokovala

embriotoksične niti teratogene učinke u kunića, štakora ili miševa. U nestandardnom testu na štakorima, zabilježene su abnormalnosti fetusa, ali samo nakon visokih subkutanih doza koje uzrokuju toksičnost za majku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan.

Dojenje

Nakon oralne primjene 200 mg aciklovira pet puta na dan, aciklovir je uočen u majčinom mlijeku u koncentracijama u rasponu od 0,6 do 4,1 puta većima od odgovarajućih razina u plazmi. Ove razine mogu izložiti dojenčad acikloviru u dozama do 0,3 mg/kg/dan. Stoga se savjetuje oprez ako se aciklovir primjenjuje u dojlja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom razmatranja bolesnikovih sposobnosti za upravljanje vozilima ili rada sa strojevima, potrebno je imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava aciklovira prilikom razmatranja.

Nisu provedena ispitivanja učinka aciklovira na vožnju ili sposobnost upravljanja strojevima. Nadalje, štetni učinak na takve aktivnosti ne može se predvidjeti iz farmakologije djelatne tvari.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Anemija, leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaksa, angioedem	
Psihijatrijski poremećaji				Agitacija, konfuzija, halucinacije, psihotični simptomi, somnolencija*
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica			Tremor, ataksija, dizatrija, konvulzije, encefalopatija, koma*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u abdomenu			
Poremećaji jetre i žuči			Reverzibilan porast bilirubina i enzima vezanih uz jetru	Hepatitis, žutica
Poremećaji kože	Pruritus, osip,	Urtikarija,		

i potkožnog tkiva	(uključujući fotoosjetljivost)	ubrzani difuzni gubitak kose**		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Porast ureje u krvi i kreatinina	Akutno zatajenje bubrega, renalna bol***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor, vrućica			

* Gornji su događaji općenito reverzibilni te obično zabilježeni u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili drugim predisponirajućim faktorima (vidjeti dio 4.4).

** Ubrzani difuzni gubitak kose povezuje se sa širokim rasponom procesa bolesti i lijekovima; povezanost događaja i terapije aciklovirom nije sigurna.

*** Renalna bol može biti povezana s zatajenjem bubrega.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Aciklovir se samo djelomično apsorbira u probavnom sustavu. Bolesnici su odjednom unijeli prekomjerne doze do 20 g aciklovira, obično bez toksičnih učinaka. Slučajna, ponovljena predoziranja oralnim aciklovirom tijekom nekoliko dana povezuju se s učincima na probavni sustav (poput mučnine i povraćanja) i neurološkim učincima (glavoboljom i konfuzijom).

Predoziiranje i.v. primijenjenim aciklovirom rezultiralo je povišenjem serumskog kreatinina, dušika u krvi i posljedičnim oštećenjem funkcije bubrega. Neurološki učinci uključujući konfuziju, halucinacije, agitaciju, napadaje i komu opisani su u povezanosti s predoziiranjem.

Postupanje predoziiranjem

Potrebno je pomno pratiti pojavu znakova toksičnosti u bolesnika. Hemodijaliza značajno poboljšava uklanjanje aciklovira iz krvi i može se stoga razmotriti u slučaju simptomatskog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcije, Antiviroci s direktnim djelovanjem

ATK oznaka: J05AB01.

Mehanizam djelovanja

Aciklovir je protuvirusna lijekovita djelatna tvar koja djeluje lokalno i sustavno. Djeluje virustatski i djelotvoran je protiv virusa *Herpes simplex* tipa 1 i tipa 2 (HSV-1 i HSV-2), te virusa *Varicella zoster* (VZV).

U stanici inficiranoj herpesvirusom, aciklovir fosforilacijom prelazi u aciklovir-monofosfat. Reakciju katalizira enzim timidin-kinaza, koju virus kodira mnogo bolje nego što se timidin-kinaza kodira u neinficiranim stanicama. Stanične kinaze zatim fosforiliraju aciklovir-monofosfat u difosfat i trifosfat. Aciklovir-trifosfat je aktivni oblik i djeluje kao inhibitor i kao supstrat za virusnu deoksiribonukleinsku polimerazu.

Sprječava sintezu virusne deoksiribonukleinske kiseline i pritom ne utječe na normalne stanične procese.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ljekovita djelatna tvar se iz gastrointestinalnog trakta nakon oralnog davanja polako i nepotpuno apsorbira. Vršnu koncentraciju u plazmi dostiže za sat i pol do dva sata. Biološka raspoloživost aciklovira iznosi jedva 13 do 21% i smanjuje se povećanjem doze. Biološko poluvrijeme u odrasle osobe s normalnim bubrežnim radom iznosi 3,3 sata.

Distribucija

Dobro prelazi u sva tjelesna tkiva, organe i tjelesne tekućine: u mozak, bubrege, pluća, jetru, mišiće, slezenu, maternicu, sluznicu rodnice, izlučine rodnice, u cerebrospinalnu tekućinu te herpesnu vezikularnu tekućinu. Na plazmatske bjelancevine veže se jedva 15,4% aciklovira.

Biotransformacija

Aciklovir nije podvrgnut presustavnom metabolizmu.

Eliminacija

U zdravih ljudi aciklovir se izlučuje pretežno nepromijenjen urinom preko bubrega (oko 80%); glavni su procesi uklanjanja tubularna sekrecija i glomerularna filtracija. U obliku karboksimetoksimetilgvanina, koji nastaje prethodnom metaboličkom pretvorbom aciklovira, izluči ga se 8,5 do 14%, a pri smanjenom bubrežnom radu u tom je obliku gotovo sva ljekovita djelatna tvar. Manje od 2% ima ga i u stolici te zanemarivo male količine u izdahnutom CO₂. Farmakokinetika aciklovira *u djece* starije od 2 godine slična je farmakokinetici djelatne tvari u odraslih.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Kod novorođenčadi (u dobi od 0 do 3 mjeseca) liječene dozama od 10 mg/kg primijenjenih putem infuzije tijekom razdoblja od jednog sata svakih 8 sati, utvrđen je C^{ss}max od 61,2 mikromola (13,8 mikrograma/ml) te C^{ss}min od 10,1 mikromola (2,3 mikrograma/ml). Zasebna skupina novorođenčadi liječena s 15 mg/kg svakih 8 sati pokazala je proporcionalna povećanja prosječne doze s Cmax od 83,5 mikromola (18,8 mikrogram/ml) te Cmin od 14,1 mikromola (3,2 mikrograma/ml).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

LD₅₀ vrijednosti u štakora nakon oralnog davanja bile su veće od 20 000 mg/kg tjelesne mase, nakon intravenskog davanja su veće od 600 mg/kg tjelesne mase, a nakon intraperitonealne aplikacije iznose 1210 do 1305 mg/kg tjelesne mase. Za miševu su te vrijednosti nešto niže: nakon oralnog davanja su veće od 10 000 mg/kg tjelesne mase, nakon intravenskog davanja iznose 405 mg/kg tjelesne mase, a nakon intraperitonealne aplikacije 999 do 1454 mg/kg tjelesne mase.

Toksičnost ponovljenih doza

Studije subakutne toksičnosti u miševa koji su oralno primali doze od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase nisu pokazale znakove toksičnosti. U štakora se pri davanju doza od 20, 40 i 80 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan brzo intravenskom injekcijom kroz 3 tjedna pojavila opstruktivna nefropatija. Doze od 5 i 10 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan nisu imale tog učinka. Oštećenja bubrega u štakora, prouzročena kristalima ljekovite djelatne tvari koji su nastali precipitacijom aciklovira u renalnim tubulima bila su reverzibilna i nestala su nakon 2 tjedna; ljekovita djelatna tvar bila je aplicirana brzo intravenskom injekcijom. Psi pasmine beagle su jedan mjesec brzo intravenskom injekcijom primali doze od 10, 20, 25, 50 i 100 mg aciklovira/kg tjelesne mase 2 puta na dan. Psi koji su primali doze od 100 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan, uginuli su osmi dan liječenja, a psi kojima su bile davane doze od 50 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan, uginuli su

nakon 21 do 31 dan liječenja. Klinički znakovi toksičnosti bili su brojni i proizlazili su poglavito iz morfoloških i funkcionalnih promjena: hipoplazija sluznice jednjaka i probavnog trakta te limfatičnog tkiva i koštane srži. Ciljni organ oštećenja u dozama od 20 i 25 mg/kg tjelesne mase 2 puta na dan bili su bubrezi. Znakovi oštećenja bubrega bili su posebice nakupljanje vode u samim bubrezima i smanjena sposobnost bubrega za koncentriranje mokraće (hipostenurija). U pasa koji su intravenski primali doze od 10 mg aciklovira/kg tjelesne mase 2 puta na dan, promjena nije bilo.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Sandom unesene doze od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase na dan dvjema generacijama F0 miševa u studiji fertilitnosti, nisu prouzročile nuspojave; dio populacije miševa bio je uključen u istraživanje mogućih teratogenih učinaka, a preostali dio u opažanje postnatalnog razvoja uključujući možebitne nenormalne smetnje ponašanja. Pokazalo se da aciklovir nije embriotoksičan i ne uzrokuje fetalne malformacije, ukoliko je lijekovita djelatna tvar u dozama od 12, 25 i 50 mg/kg tjelesne mase na dan bila aplicirana subakutno trudnim ženkama miševa i štakora u najvažnijem razdoblju organogeneze. Aciklovir, injiciran novorođenim štakorima supkutano u dozama od 5, 20 i 80 mg/kg tjelesne mase na dan, 19 dana neprekidno, samo je kod najvećih doza prouzročio bitno smanjenje tjelesne mase. Kod tih je doza bilo moguće opaziti i blage lezije bubrega; drugih neželjenih učinaka na ostale organske sustave nije bilo. Različita pretklinička toksikološka istraživanja pokazala su da aciklovir ne uzrokuje nenormalnosti u razvoju sisavaca.

Kancerogenost

Dozama od 50, 150 i 450 mg aciklovira/kg tjelesne mase, unesenim sandom štakorima i miševima nije izazvana karcinogenost. *In vitro* istraživanja staničnih transformacija dala su ponešto nejasne rezultate jer su vrlo visoke doze aciklovira očite promjene prouzročile samo na jednom sustavu.

Genotoksičnost

Neke studije akutne toksičnosti na životinjama pokazale su da aciklovir može biti mutagen u vrlo visokim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Natrijev škroboglikolat
Povidon
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 20 tableta (2 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-660395568

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove: 21. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2015.

