

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zirvin 200 mg comprimate

Zirvin 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aciclovir 200 mg.

Fiecare comprimat conține aciclovir 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Zirvin 200 mg comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „200” pe una din fețe și un diametru de aproximativ 9,0 mm.

Zirvin 400 mg comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă și -un diametru de aproximativ 11,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zirvin comprimate este indicat în tratamentul infecțiilor cu virus herpes simplex de la nivelul pielii și mucoaselor care includ primul episod de herpes genital și herpesul genital recurent (cu excepția infecțiilor neonatale cu HSV și a infecțiilor severe cu HSV1a copii imunodeprimați).

Zirvin comprimate este indicat în supresia infecțiilor recurente cu virus herpes simplex (prevenția recurențelor) la pacienți imunocompetenți.

Zirvin comprimate este indicat în prevenția infecțiilor cu virus herpes simplex la pacienții imunocompromiși.

Zirvin comprimate este indicat în tratamentul infecțiilor cu virus varicelo-zosterian, respectiv varicelă (vărsat de vânt) și herpes zoster (zona zoster). Studiile au arătat că tratamentul precoce al zona zoster cu aciclovir are efect benefic asupra durerii și poate reduce incidența nevralgiei post-herpetice.

Aciclovir este indicat în tratamentul pacienților cu imunodeficiență severă, în special în infecția HIV /SIDA avansată (număr de celule CD4+ sub 200/mm³, care include pacienți cu SIDA sau ARC, aids related complex, sever) sau după transplant medular. Studiile clinice au arătat că aciclovir administrat

oral în asociere cu alte terapii antivirale (în principal Retrovir pe cale orală) a redus mortalitatea la pacienții cu infecție HIV /SIDA avansată. Tratamentul cu durată de o lună cu aciclovir administrat intravenos, urmat de aciclovir pe cale orală a redus mortalitatea la pacienți care au primit transplant de măduvă osoasă.

În plus, aciclovir pentru administrare orală asigură profilaxia eficientă a bolii infecțioase determinată de virusurile herpetice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul infecțiilor cu herpes simplex

- *Adulți*

Aciclovir 200 mg luat de cinci ori pe zi la interval de aproximativ 4 ore, doza de noapte fiind omisă. Tratamentul trebuie să continue timp de 5 zile, dar în cazul unor infecții primare severe durata tratamentului poate fi extinsă.

La pacienți cu imunosupresie severă (de exemplu, după transplant medular) sau la pacienți cu sindrom de malabsorbție, doza de aciclovir poate fi dublată la 400 mg sau alternativ se poate opta pentru administrarea aciclovir intravenos.

Tratamentul trebuie să înceapă cât mai devreme posibil de la debutul infecției; în infecțiile recurente tratamentul este de preferat să fie început din faza prodromală sau când apar primele leziuni.

- *Copii și adolescenți*

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste trebuie administrate doze ca la adult în timp ce la sugari și copii cu vârsta sub 2 ani trebuie administrată jumătate din doza de la adult.

Pentru tratamentul infecțiilor neonatale cu virusuri herpetice este recomandat aciclovir în administrare intravenoasă.

- *Vârstnici*

La vârstnici considerați o posibilă insuficiență renală și ajustați doza corespunzător (vezi *Insuficiență renală* mai jos).

La pacienți vârstnici care primesc tratament cu aciclovir oral în doze mari trebuie menținută hidratarea adecvată.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență când administrați aciclovir la pacienți cu insuficiență renală. Trebuie menținută hidratarea adecvată.

În tratamentul infecțiilor cu herpes simplex la pacienți cu insuficiență renală, dozele orale recomandate nu vor conduce la acumulare de aciclovir peste niveluri stabilite a fi sigure în perfuzare intravenoasă. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) se recomandă totuși ajustarea dozei de aciclovir la 200 mg de două ori pe zi la un interval de aproximativ 12 ore.

Supresia infecțiilor cu herpes simplex la pacienți imunocompetenți

- *Adulți*

Supresia infecțiilor cu herpes simplex la pacienți imunocompetenți se obține cu aciclovir 200 mg administrat de patru ori pe zi la intervale de aproximativ șase ore.

Mulți pacienți consideră convenabilă o schemă de tratament cu aciclovir 400 mg de două ori pe zi la intervale de aproximativ douăsprezece ore.

Scăderea dozei de aciclovir la 200 mg de trei ori pe zi la intervale de aproximativ opt ore sau chiar de două ori pe zi la intervale de douăsprezece ore s-a dovedit a fi eficace.

Unii pacienți pot experimenta infecții care apar sub tratament cu doze zilnice totale de aciclovir 800 mg

Tratamentul trebuie întrerupt periodic după intervale de 6 sau 12 luni cu scopul de a observa modificări posibile în evoluția naturală a bolii.

- *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supresia infecțiilor cu herpes simplex la copii imunocompetenți.

- *Vârstnici*

La vârstnici considerați posibilitatea insuficienței renale și ajustați corespunzător doza (vezi *Insuficiență renală* mai jos).

La pacienții vârstnici care primesc aciclovir oral în doze mari mențineți hidratarea adecvată.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență când administrați aciclovir la pacienți cu insuficiență renală. Trebuie menținută hidratarea adecvată.

În profilaxia infecțiilor cu herpes simplex la pacienți cu insuficiență renală, dozele orale recomandate nu vor conduce la acumularea aciclovir peste niveluri stabilite a fi sigure în perfuzarea intravenoasă. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) se recomandă totuși ajustarea dozei de aciclovir la 200 mg de două ori pe zi la interval de douăsprezece ore.

Tratament profilactic al infecției cu herpes simplex la pacienți imunocompromiși

- *Adulți*

Pentru profilaxia infecțiilor cu herpes simplex la pacienți imunocompromiși trebuie administrat aciclovir 200 mg de patru ori pe zi la intervale de aproximativ șase ore.

La pacienți imunocompromiși sever (de exemplu după transplant medular) sau la pacienți cu sindrom de malabsorbție, doza de aciclovir poate fi dublată la 400 mg sau alternativ se poate opta pentru administrarea aciclovir intravenos.

Durata administrării profilactice este determinată de durata perioadei de risc.

- *Copii și adolescenți*

În profilaxia infecțiilor cu herpes simplex la copii imunocompromiși cu vârsta de 2 ani și peste trebuie administrate doze de adult. La sugari și copii cu vârsta sub 2 ani trebuie să administreați jumătate din doza de la adult.

- *Vârstnici*

La vârstnici considerați posibilitatea insuficienței renale și ajustați corespunzător doza (vezi *Insuficiență renală* mai jos).

La pacienții vârstnici care primesc aciclovir oral în doze mari mențineți hidratarea adecvată.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență când administrați aciclovir la pacienți cu insuficiență renală. Mențineți hidratarea adecvată.

În profilaxia infecțiilor cu herpes simplex la pacienți cu insuficiență renală, dozele orale recomandate nu vor conduce la acumularea aciclovir peste niveluri stabilite a fi sigure în perfuzarea intravenoasă.

La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) se recomandă totuși ajustarea dozei de aciclovir la 200 mg de două ori pe zi la interval de douăsprezece ore.

Tratamentul varicelei și zona zoster

- *Adulți*

În tratamentul varicelei și zona zoster se va administra aciclovir 800 mg de cinci ori pe zi la intervale de aproximativ patru ore, doza de noapte fiind omisă. Tratamentul trebuie să continue timp de 7 zile.

La pacienți imunocompromiși sever (de exemplu, după transplant medular) sau la pacienți cu sindrom de malabsorbție considerați administrarea intravenoasă.

Începeți schema de tratament cât mai devreme posibil după debutul infecției. Rezultatele tratamentului sunt mai bune dacă acesta este inițiat cât mai curând posibil de la debutul erupției.

- *Copii și adolescenți*

Tratamentul varicelei la copii și adolescenți cu vârsta:
de 6 ani și peste: aciclovir 800 mg de 4 ori pe zi
între 2 - 5 ani: aciclovir 400 mg de 4 ori pe zi
sub 2 ani: aciclovir 200 mg de 4 ori pe zi

Doza poate fi calculată mai precis ca aciclovir 20 mg/kg greutate corporală (fără a depăși 800 mg) de patru ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat timp de 5 zile.

Nu sunt disponibile date cu privire la tratamentul zona zoster la copii imunocompromiși.

- *Vârstnici*

La vârstnici considerați posibilitatea insuficienței renale și ajustați corespunzător doza (vezi *Insuficiență renală* mai jos).

La pacienții vârstnici care primesc aciclovir oral în doze mari mențineți hidratarea adecvată.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență când administrați aciclovir la pacienți cu insuficiență renală. Mențineți hidratarea adecvată.

În tratamentul varicelei sau zona zoster se recomandă să ajustați doza de aciclovir la 800 mg de 2 ori pe zi la intervale de aproximativ 12 ore la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) și aciclovir 800 mg de 3 ori pe zi la intervale de aproximativ 8 ore la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 10-25 ml/min).

Tratamentul pacienților cu manifestări de imunodeficiență gravă

- *Adulți*

Când administrați tratament la pacienți cu imunodeficiență severă utilizați doza de aciclovir 800 mg de patru ori pe zi la intervale de aproximativ 6 ore.

Abordarea terapeutică a pacienților cu transplant medular presupune în mod normal ca acesta să fie precedat de tratament cu aciclovir intravenos cu durată de până la o lună înaintea transplantului.

În studiile clinice durata tratamentului la pacienți cu transplant medular a fost de 6 luni (de la 1 lună până la 7 luni după transplant). În studiul clinic la pacienți cu infecție HIV/ SIDA avansată, tratamentul a durat 12 luni, dar este probabil ca acești pacienți să beneficieze în continuare de o perioadă mai lungă de tratament.

- *Copii și adolescenți*

Date limitate sugerează că în abordarea terapeutică a copiilor imunocompromiși sever cu vârsta peste 2 ani se poate administra doza de la adult.

- *Vârstnici*

La vârstnici considerați posibilitatea insuficienței renale și ajustați corespunzător doza (vezi *Insuficiență renală* mai jos).

La pacienți vârstnici care utilizează aciclovir oral în doze mari mențineți hidratarea adecvată.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență când administrați aciclovir la pacienți cu insuficiență renală. Mențineți hidratarea adecvată.

În tratamentul pacienților cu manifestări de imunodeficiență gravă se recomandă să ajustați doza de aciclovir la 800 mg de 2 ori pe zi administrat la intervale de aproximativ 12 ore pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) și aciclovir la 800 mg de 3 ori pe zi administrat la intervale de aproximativ 8 ore la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 10-25 ml/min).

Mod de administrare

Zirvin comprimate este pentru administrare orală. Comprimatul trebuie înghițit întreg cu puțină apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, valaciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Gradul de hidratare

Trebuie avută grijă în menținerea hidratării adecvate la pacienți care primesc aciclovir oral în doze mari.

Insuficiență renală

Riscul de insuficiență renală este crescut prin utilizarea împreună cu alte medicamente nefrotoxice.

Insuficiență renală și vârstnici

Aciclovir este eliminat pe cale renală, prin urmare doza trebuie ajustată la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Pacienții vârstnici este probabil să aibă insuficiență renală și de aceea considerați ajustarea dozei la acest grup de pacienți. Atât pacienții vârstnici cât și pacienții cu insuficiență renală prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse neurologice și trebuie monitorizați atent pentru observarea acestor efecte. În cazurile raportate aceste reacții adverse au fost în general reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Aciclovir în cicluri de tratament prelungite sau repetate la pacienți imunocompromiși sever poate determina selectarea tulpinilor virale cu reducerea sensibilității și astfel pacienții imunocompromiși nu mai răspund la continuarea tratamentului cu aciclovir. (vezi pct.5.1).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir este eliminat nemodificat, în principal prin urină, prin mecanism de secreție tubulară renală activă. Orice medicament administrat concomitent, care intră în competiție cu acest mecanism, poate crește concentrațiile plasmatiche de aciclovir.

Probenecid și cimetidină cresc ASC a aciclovir prin acest mecanism și scad clearance-ul renal al aciclovir. În mod asemănător cresc ASC plasmatică pentru aciclovir și metabolitul inactiv al **micofenolat mofetil** (imunosupresor folosit la pacienți cu transplant) când cele două medicamente se administrează concomitent. Cu toate acestea nu este necesară ajustarea dozei deoarece aciclovir are indice terapeutic larg.

Un studiu experimental la care au participat cinci subiecți de sex masculin arată că tratamentul concomitent cu aciclovir crește cu aproximativ 50% ASC pentru **teofilină**. Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatică de teofilină în timpul tratamentului concomitent cu aciclovir.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea aciclovir trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile potențiale depășesc posibilitatea unor riscuri necunoscute.

După punerea pe piață, înregistrările privind utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii au documentat rezultatele expunerii femeilor însărcinate la toate formele de aciclovir. Concluziile în urma acestor înregistrări au arătat că defectele congenitale descrise în urma expunerii la aciclovir nu au fost mai numeroase raportat la populația totală și nu s-a putut stabili dacă aceste defecte au avut o cauză comună, specifică. Administrarea sistemică de aciclovir în cadrul testelor standard internaționale, nu a produs efecte embriotoxice sau teratogenice la iepure, șobolan sau șoarece. La administrarea aciclovir în cadrul unui test nestandardizat, la șobolan, au fost observate anomalii fetale, dar numai după administrarea subcutanată a unor doze mari care au produs toxicitate maternă. Relevanța clinică a acestor observații este incertă.

Alăptarea

După administrarea aciclovir în doze de 200 mg de 5 ori pe zi, aciclovir a fost detectat în laptele matern la concentrații variind de la 0,6 până la 4,1 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică corespunzătoare. Aceste concentrații ar expune potențial copilul alăptat unor doze de până la 0,3 mg/kg greutate corporală/zi. În consecință se recomandă precauție dacă aciclovir urmează a fi administrat unei femei care alăptează.

Fertilitatea

Nu există informații privind efectul aciclovir asupra fertilității la femei.

Pentru informații cu privire la numărul de spermatozoizi, motilitatea sau morfologia acestora, vezi studiile clinice de la pct 5.2.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale aciclovir trebuie avute în vedere când evaluați capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a manipula utilaje.

Nu au fost efectuate studii care să investigheze efectul aciclovir asupra capacității de conducere sau a abilității de a manipula utilaje. În orice caz, un efect defavorabil asupra unor astfel de activități nu este predictibil pe baza farmacologiei substanței active.

4.8 Reacții adverse

Categoriile de frecvență asociate cu reacțiile adverse de mai jos reprezintă estimări. Pentru majoritatea reacțiilor adverse nu au fost disponibile date adecvate pentru estimarea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse poate fi diferită în funcție de indicația terapeutică.

A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$, foarte rare $< 1/10000$.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: anemie, leucopenie, trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: anafilaxie.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeli.

Foarte rare: agitație, confuzie, tremor, ataxie, disartrie, halucinații, simptome psihotice, convulsii, somnolență, encefalopatie, comă.

Reacțiile adverse menționate mai sus sunt în general reversibile și au fost raportate în general la pacienți cu insuficiență renală sau cu alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: dispnee.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.

Tulburări hepatobiliare

Rare: creșteri reversibile ale bilirubinei și enzimelor hepatice.

Foarte rare: hepatită, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii (include reacția de fotosensibilitate).

Mai puțin frecvente: urticarie, alopecie difuză accelerată.

Alopecia difuză accelerată este asociată cu o varietate amplă de boli, medicamente sau proceduri medicale, relaționarea în cazul tratamentului cu aciclovir fiind incertă.

Rare: angioedem.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: creșterea valorilor plasmaticice ale ureei și creatininei.

Foarte rare: insuficiență renală acută, durere renală.

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiență renală.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală, febră.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Aciclovir este numai parțial absorbit din tractul gastro-intestinal. Pacienții care au ingerat supradoze de aciclovir de până la 20 g o singură dată, nu au prezentat în general efecte toxice. Supradozajul accidental cu aciclovir în doze repetate pe cale orală, timp de câteva zile a fost asociat cu efecte gastro-intestinale precum greață și vărsături sau efecte neurologice precum cefalee și confuzie.

Abordare terapeutică

Pacienții trebuie atent urmăriți în vederea depistării semnelor de toxicitate. Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovir din sânge și în consecință poate fi considerată o opțiune în abordarea terapeutică a supradozajului simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru administrare sistemică, nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB01.

Mecanism de acțiune

Aciclovir este un analog nucleozidic purinic sintetic cu activitate inhibitoare *in vitro* și *in vivo* împotriva virusurilor herpesului uman, inclusiv virusul herpes simplex (HSV) tip 1 și 2, virusul varicelo-zoster (VZV), virusul Epstein Barr (EBV) și citomegalovirusul (CMV). În culturi celulare, aciclovir are cea mai mare activitate antivirală împotriva HSV-1, urmat (în ordinea descrescătoare a potenței) de HSV-2, VZV, EBV și CMV.

Activitatea inhibitorie a aciclovir pentru HSV-1, HSV-2, VZV, EBV și CMV este înalt selectivă. Enzima timidin kinaza (TK) a celulelor normale, neinfectate, nu utilizează eficient aciclovirul ca substrat, prin urmare toxicitatea celulelor gazdă de mamifere este scăzută; totuși, TK codificat de HSV, VZV și EBV transformă aciclovirul în aciclovir monofosfat, un analog nucleozidic care este ulterior transformat în difosfat și în final în trifosfat de către enzimele celulare. Trifosfatul de aciclovir interferează cu ADN polimeraza virală și inhibă replicarea ADN-ului viral cu terminarea lanțului rezultată după încorporarea acestuia în ADN-ul viral.

Efecte farmacodinamice

Aciclovir administrat în cicluri prelungite sau repetate la pacienți imunocompromiși sever poate avea ca efect selectarea de tulpini virale cu sensibilitate scăzută care nu răspund terapeutic la continuarea tratamentului cu aciclovir.

Majoritatea izolatelor clinice cu sensibilitate redusă au avut un deficit relativ al TK virale, cu toate acestea au fost raportate tulpini virale cu modificări ale TK sau ADN polimerazei. Expunerea la aciclovir *in vitro* a izolatelor de HSV poate de asemenea duce la apariția unor tulpini cu sensibilitate mai redusă. Relația între sensibilitatea izolatelor HSV determinată *in vitro* a și răspunsul clinic la tratamentul cu aciclovir nu este evidentă.

Toți pacienții trebuie avertizați să aplice măsuri de evitare a posibilității de transmitere a virusului, în special când există leziuni active.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Aciclovir este absorbit numai parțial din intestin. Biodisponibilitatea orală medie variază între 10 și 20 %. O concentrație plasmatică maximă medie (C_{max}) de 0,4 $\mu\text{g/ml}$ este atinsă la aproximativ 1,6 ore după ingestia unei doze de 200 mg administrată ca suspensie orală sau comprimate. La doze orale de 200 mg administrate la fiecare patru ore, concentrațiile plasmatice maxime medii la starea de echilibru (C_{ssmax}) cresc la 0,7 $\mu\text{g/ml}$ (3,1 μmol). O creștere proporțională mai mică se observă la valori ale C_{ssmax} care apar în urma dozelor de 400 mg și 800 mg administrate după patru ore și ating valori de 1,2 și respectiv 1,8 $\mu\text{g/ml}$ (5,3 și respectiv 8 μmol).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție de 26 l indică faptul că aciclovir este distribuit în cantitatea totală de apă din organism. Valorile aparente după administrare orală (V_d/F) au variat între 2,3 și 17,8 l/kgcorp. Legarea de proteinele plasmatică este relativ scăzută (9 până la 33%) și nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase care implică deplasare de pe situs-ul de legare. Nivelurile prezente în lichidul cefalorahidian reprezintă aproximativ 50% din nivelurile plasmatică corespunzătoare la starea de echilibru.

Metabolizare

Aciclovir este excretat în principal nemodificat pe cale renală. Singurul metabolit urinar cunoscut este 9-[(carboximetoxi)metil]guanina și reprezintă 10-15% din doza excretată în urină.

Eliminare

Expunerea sistemică medie ($ASC_{0-\infty}$) la aciclovir variază între 1,9 și 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ după o doză de 200 mg. La adulți, timpul de înjumătățire plasmatică terminală după administrarea orală s-a dovedit a varia între 2,8 și 4,1 ore. Clearance-ul renal al aciclovir ($Cl_r = 14,3$ l/oră) este substanțial mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând faptul că secreția tubulară, pe lângă filtrarea glomerulară, contribuie la eliminarea renală a medicamentului. Timpul de înjumătățire și clearance-ul total al aciclovir sunt dependente de funcția renală. În consecință, se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La nou-născuți și sugari mici (cu vârsta de la 0 până la 3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg greutate corporală perfuzate timp de o oră la fiecare 8 ore, timpul de înjumătățire plasmatică terminală a fost de 3,8 ore.

Vârstnici

Timpul de înjumătățire plasmatică terminală la acești pacienți a fost de 3,8 ore. La vârstnici, clearance-ul corporal total scade cu vârsta în asociere cu scăderea clearance-ului creatininei, deși există puține modificări ale timpului de înjumătățire plasmatică terminală.

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală cronică, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminală a fost de 19,5 ore. Timpul mediu de înjumătățire al aciclovir în timpul hemodializei a fost de 5,7 ore. Concentrațiile plasmatică de aciclovir au scăzut cu aproximativ 60% în timpul dializei.

Alte grupe speciale de pacienți

Studiile clinice nu au arătat modificări aparente ale proprietăților farmacocinetice ale aciclovir sau zidovudină după administrarea lor concomitentă la pacienți infectați cu HIV.

Studii clinice

Nu există informații despre efectul aciclovir în forma de administrare orală sau perfuzabilă i.v. asupra fertilității la femeie. Într-un studiu la care au participat 20 de bărbați cu număr normal de spermatozoizi, aciclovir administrat oral în doze de până la 1 g pe zi, timp de până la șase luni, nu a fost demonstrat niciun efect semnificativ clinic asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenicitate

Rezultatele unei varietăți ample de teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* indică faptul că aciclovir este puțin probabil să implice un risc de apariție a tulburărilor genetice la om.

Carcinogenitate

Aciclovir nu s-a dovedit a fi cancerigen în studiile pe termen lung la șobolan și șoarece.

Fertilitate

Efecte adverse în mare parte reversibile asupra spermatogenezei în asocieră cu toxicitatea generală la șobolan și câine au fost raportate numai la doze de aciclovir mult mai mari decât cele utilizate terapeutic. Studiile pe două generații la șoareci nu au evidențiat niciun efect al aciclovir asupra fertilității.

Teratogenitate

Aciclovir administrat sistemic în teste standard acceptate la nivel internațional nu a produs efecte embriotoxice sau teratogene la șobolan, iepure sau șoarece. Într-un test non-standard la șobolan au fost observate anomalii fetale numai după doze subcutanate atât de mari care au indus toxicitate maternă. Relevanța clinică a acestor dovezi este incertă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K30
Amidon glicolat de sodiu tip A
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Zirvin 200 mg comprimate

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Zirvin 400 mg comprimate

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele Zirvin 200 mg sunt ambalate în blistere din PVC/Al.
Dimensiuni de ambalaj: 20, 25 și 30 comprimate.

Comprimatele de Zirvin 400 mg sunt ambalate în blistere din PVC/Al.
Dimensiuni de ambalaj: 10, 25 și 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau produs rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15020/2023/01-02-03
15021/2023/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023