

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zovirax, 200 mg/5ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny doustnej zawiera 200 mg acyklowiru (*Aciclovirum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina o barwie białej i smaku bananowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Zovirax, 200 mg/5 ml, zawiesina doustna, wskazany jest do stosowania:

- w leczeniu zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*), w tym pierwotnego i nawracającego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych (z wyjątkiem zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u noworodków oraz ciężkich zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci ze znacznie zmniejszoną odpornością),
- w zapobieganiu nawrotom opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów z prawidłową odpornością,
- w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością,
- w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*)

Produkt Zovirax należy podawać w dawce 200 mg pięć razy na dobę, mniej więcej co 4 godziny, z przerwą nocną. Lek stosuje się przez 5 dni, ale w ciężkich zakażeniach pierwotnych kurację można przedłużyć.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego dawkę można podwoić do 400 mg lub rozważyć dożylną podawanie leku.

Podawanie leku należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia. W zakażeniach nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian.

Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów z prawidłową odpornością

U pacjentów z prawidłową odpornością produkt Zovirax należy podawać w dawce 200 mg cztery razy na dobę, mniej więcej co 6 godzin.

U wielu pacjentów skuteczne oraz wygodniejsze może być podawanie produktu Zovirax dwa razy na dobę, co 12 godzin, w dawce 400 mg.

Zapobiegawczo może również działać dawka zmniejszana stopniowo do 200 mg trzy razy na dobę, mniej więcej co 8 godzin, lub nawet dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

U niektórych pacjentów reakcja na zapobiegawcze podawanie leku występuje po zastosowaniu całkowitej dawki dobowej produktu Zovirax wynoszącej 800 mg.

Stosowanie leku należy przerywać co 6 do 12 miesięcy w celu obserwacji ewentualnych zmian w przebiegu choroby.

Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością

W celu zapobiegania zakażeniu wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością produkt Zovirax należy podawać w dawce 200 mg cztery razy na dobę, mniej więcej co 6 godzin.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego dawkę można podwoić do 400 mg lub rozważyć dożylnie podawanie leku.

Okres zapobiegawczego stosowania leku zależy od czasu trwania zagrożenia zakażeniem.

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Produkt Zovirax należy podawać w dawce 800 mg pięć razy na dobę, mniej więcej co 4 godziny, z przerwą nocną. Leczenie prowadzi się przez 7 dni.

Należy rozważyć dożylnie podawanie leku pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego).

Leczenie trzeba rozpocząć bezzwłocznie po rozpoznaniu zakażenia. Najlepsze wyniki leczenia zarówno ospy wietrznej, jak i półpaśca uzyskuje się podając lek w ciągu 24 godzin po wystąpieniu pierwszych zmian skórnych – wysypki.

Dawkowanie u dzieci

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) oraz zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| – Dzieci w wieku 2 lat i powyżej | – dawka jak dla dorosłych. |
| – Dzieci w wieku poniżej 2 lat | – <u>połow</u> dawki dla dorosłych. |

Leczenie zakażeń wirusem ospy wietrznej

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| – Dzieci w wieku od 6 lat | – 800 mg cztery razy na dobę. |
| – Dzieci w wieku 2 do 5 lat | – 400 mg cztery razy na dobę. |
| – Dzieci w wieku poniżej 2 lat | – 200 mg cztery razy na dobę. |

Dawkę można też określić dokładniej podając 20 mg/kg masy ciała (do maksymalnej dawki 800 mg) cztery razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez 5 dni.

Brak szczegółowych danych na temat zapobiegania nawrotom zakażeń wirusem opryszczki pospolitej oraz leczenia półpaśca u dzieci z prawidłową odpornością.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek i odpowiednio dostosować dawkę leku (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących duże dawki doustne acyklowiru należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt Zovirax u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Podczas leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej lub zapobiegania im u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania leku dożylnie. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

Podczas leczenia zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10–25 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 800 mg trzy razy na dobę, mniej więcej co 8 godzin, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 800 mg dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Zovirax nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na acyklowir lub walacyklowir, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania acyklowiru w postaci dożylnej lub dużych dawek doustnych i zapewnić pacjentowi właściwy stan nawodnienia organizmu, np. w przypadku leczenia półpaśca (4 g na dobę), aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek zwiększa się podczas stosowania innych leków nefrotoksycznych.

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, toteż dawkę leku u osób z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę zaburzenia czynności nerek, toteż w tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i z tego względu obie te grupy należy uważnie obserwować. Zgłaszane dotąd objawy były zwykle przemijające i ustępowały po przerwaniu podawania leku (patrz punkt 4.8).

Obecnie dostępne dane z badań klinicznych nie są wystarczające, aby wnioskować, że leczenie acyklowirem zmniejsza możliwość wystąpienia powikłań związanych z półpaścem u pacjentów z prawidłową odpornością.

Długotrwałe lub wielokrotne podanie acyklowiru u pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością może spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na lek, które mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem.

Zovirax w postaci zawiesiny doustnej 200 mg/5 ml, zawiera parahydroksybenzoesan propylu i parahydroksybenzoesan metylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zovirax w postaci zawiesiny doustnej 200 mg/5 ml, zawiera sorbitol, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Jakikolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężeń acyklowiru w osoczu i nieczynnego metabolitu – mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, obserwowano podczas jednoczesnego podawania tych leków. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru.

Doświadczenie przeprowadzone u pięciu pacjentów płci męskiej wykazało, że jednoczesne stosowanie acyklowiru i podawanej ogólnie teofiliny powoduje zwiększenie AUC teofiliny o około 50%. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z acyklowirem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W rejestrze ciąż u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać produktu Zovirax stwierdzono występowanie zaburzeń. Nie wykazano zwiększenia liczby wad wrodzonych wśród pacjentek narażonych na acyklowir w porównaniu do populacji ogólnej, a stwierdzone przypadki wad wrodzonych nie wykazywały cech umożliwiających potwierdzenie ich związku przyczynowego z leczeniem. W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne. W niestandardowych badaniach przeprowadzonych u samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści ze stosowania leku u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu.

Dane z badań toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę, stężenie acyklowiru w mleku kobiecym wynosiło od 60% do 410% stężenia leku mierzonego w osoczu. Takie stężenie leku w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie leku przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg masy ciała. Dlatego należy zachować ostrożność podając lek kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru, na płodność u kobiet.

W badaniu z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu, którym podawano doustnie acyklowir w dawkach do 1 g na dobę przez okres do 6 miesięcy, nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość ludzkich plemników.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W razie rozpatrywania zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych acyklowiru.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto nie można przewidzieć szkodliwego wpływu na wykonywanie tych czynności na podstawie właściwości farmakologicznych substancji czynnej.

4.8. Działania niepożądane

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych są jedynie przybliżone.

W większości przypadków nie było dostępnych danych, umożliwiających oszacowanie częstości

występowania działań niepożądanych. Ponadto działania niepożądane mogą się zmieniać się w zależności od wskazania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często: $\geq 1/10$,

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,

niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość, zmniejszenie liczby krwinek białych, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: pobudzenie, splątanie, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia wymowy, omamy, drgawki, senność, śpiączka, objawy psychiatryczne, encefalopatia.

Powyższe zdarzenia są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypki (w tym z nadwrażliwości na światło), świąd.

Niezbyt często: pokrzywka, przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów.

Ponieważ przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów może być związane z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, jego związek z działaniem acyklowiru nie jest pewny.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, ból nerkowy.

Ból nerkowy może być związany z niewydolnością nerki (nerek).

Należy utrzymywać właściwy stan nawodnienia chorego. Zaburzenie czynności nerek zwykle szybko ustępuje po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. W wyjątkowych przypadkach może jednak dojść do ostrej niewydolności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, gorączka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Acyklowir tylko częściowo jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednorazowe przyjęcie przez pacjenta dawki acyklowiru do 20 g zwykle nie wywołuje objawów toksyczności. Nieumyślne, powtarzające się doustne przedawkowanie acyklowiru przez okres kilku dni było związane z objawami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) i objawami neurologicznymi (ból głowy, splątanie).

W razie przedawkowania dożylniej postaci acyklowiru obserwowano zwiększenie w surowicy stężenia kreatyniny, we krwi - azotu mocznikowego i następnie niewydolność nerek. Objawy neurologiczne, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, napady drgawek i śpiączka były opisywane również po przedawkowaniu postaci dożylniej leku.

Postępowanie

Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności.

Hemodializa znacząco zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi, dlatego też może być brana od uwagę jako alternatywne postępowanie w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy.
Kod ATC: J 05A B01.

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka herpeswirusów, takich jak: wirus *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2 oraz wirus *Varicella-zoster* (VZV).

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze. W komórkach nie zakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie leku na komórki ssaków jest niewielkie. Natomiast TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV i VZV, fosforyluje acyklowir do pochodnej monofosforanowej (analogu nukleozydu), która następnie ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, kolejno do dwufosforanu i trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru stanowi substrat dla wirusowej polimerazy DNA i jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, co w rezultacie powoduje zakończenie syntezy łańcucha DNA wirusa i hamuje jego replikację.

Długotrwałe podawanie acyklowiru lub powtarzane cykle leczenia w przypadku pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością mogą spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na lek. Większość wyizolowanych szczepów o zmniejszonej wrażliwości wykazuje względny niedobór TK, jednak opisano także szczepy ze zmienioną wirusową TK lub polimerazą DNA. W badaniach *in vitro* również wykazano możliwość powstania szczepów HSV o zmniejszonej wrażliwości. Nie jest znana zależność pomiędzy określoną *in vitro* wrażliwością wirusa HSV

na acyklowir a kliniczną reakcją na leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir tylko częściowo wchłania się z przewodu pokarmowego. W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{SSmaks}) po podawaniu leku w dawce 200 mg co 4 godz. wynosi 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), a odpowiednie stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosi 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$).

Po podawaniu leku w dawkach 400 mg i 800 mg co 4 godz. C_{SSmaks} wynosi odpowiednio 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) i 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$), a C_{SSmin} 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) i 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. Większość leku jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na udział wydzielania kanalikowego obok przesączania kłębuszkowego w wydalaniu leku przez nerki. Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, wydalana z moczem w ilości odpowiadającej ok. 10-15% podanej dawki.

Podanie 1 g probenecydu na 60 minut przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu zwiększa o 40%.

U dorosłych średnie stężenia maksymalne (C_{SSmaks}) po jednogodzinnej infuzji dożylniej acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) i 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych stężenia C_{SSmaks} i C_{SSmin} .

U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin w jednogodzinnej infuzji dożylniej, C_{SSmaks} wynosiło 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$), a C_{SSmin} – 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). W oddzielnej grupie noworodków i niemowląt leczonych acyklowirem w dawkach 15 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin występowało zbliżone zwiększenie stężeń, proporcjonalne do dawki, z C_{max} wynoszącym 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) a C_{min} 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godziny.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania leku w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie leku w osoczu podczas dializy zmniejsza się o ok. 60%.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi ok. 50% stężenia w osoczu. Wiązanie acyklowiru z białkami osocza jest stosunkowo niewielkie (9-33%) i dlatego nie występują interakcje związane z konkurencyjnym wypieraniem przez inne leki acyklowiru z miejsca wiązania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* właściwości mutagennych acyklowiru wskazują, że nie stanowi on zagrożenia genetycznego dla człowieka.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru.

W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne.

W niestandardowych badaniach samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.

Acyklowir podany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, mijający w większości przypadków po odstawieniu leku.

W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły niekrystalizujący
Glicerol
Celuloza rozpuszczalna
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Aromat bananowy CD53114
Wanilina
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 125 ml z oranżowego szkła z metalową zakrętką lub polipropylenową z uszczelnieniem zabezpieczającą przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zovirax, 200 mg/5 ml, zawiesina doustna - można rozcieńczyć równą objętością albo syropu prostego, albo niekrystalizującego 70% roztworu sorbitolu.

Rozcieńczona zawiesina jest trwała przez 4 tygodnie w temperaturze do 25°C. Zaleca się jednak przygotowanie rozcieńczeń tuż przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road,
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3669

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.06.1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.10.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**