

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telviran 200 mg

Telviran 400 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 200 mg tableta obsahuje 200 mg acikloviru.

Každá 400 mg tableta obsahuje 400 mg acikloviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 200 mg tableta obsahuje 213,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Telviran 200 mg: Biele alebo takmer biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami.

Telviran 400 mg: Biele alebo takmer biele, podlhovasté tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Telviran je indikovaný v týchto prípadoch:

- liečba infekcií slizníc a kože spôsobených vírusom *Herpes simplex* (HSV), vrátane primárnej aj recidivujúcej infekcie herpes genitalis (okrem novorodeneckej infekcie HSV a závažných infekcií HSV u imunokompromitovaných detí),
- supresia (prevencia recidívy) rekurentných infekcií *Herpes simplex* u pacientov s normálnym imunitným systémom,
- profylaktická liečba infekcií HSV u pacientov s oslabeným imunitným systémom,
- liečba infekcií spôsobených vírusmi *Herpes zoster* a *Varicella-zoster* (VZV). Štúdie preukázali, že včasná liečba pásového oparu aciklovirom má priaznivý vplyv na bolesť a dokáže znížiť incidenciu postherpetickej neuralgie (zosterová bolesť).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri primárnom aj reziduálnom ochorení sa má liečba začať pri prvých prejavoch a príznakoch infekcie (napr. bolesť, mravčenie alebo pichanie, sčervenanie).

Dávkovanie

Dospelí

Pri liečbe HSV infekcie:

Odporúčaná denná dávka je 1 g (5×200 mg). Túto dennú dávku treba užívať počas dňa v jednotlivých dávkach každé 4 hodiny počas najmenej piatich dní. V prípade závažnej primárnej infekcie sa môže trvanie liečby predĺžiť na 10 dní.

Pacienti s narušeným imunitným systémom alebo pacienti s malabsorpciou môžu dostávať vyššie denné dávky, až do 2 g (5×400 mg) alebo sa môže zvážiť intravenózne podávanie.

Pri liečbe rekurentnej HSV infekcie u pacientov s normálnym imunitným systémom:

Odporúčaná denná dávka je 800 mg (v jednotlivých štyroch dávkach, každých 6 hodín). Mnohí pacienti môžu prejsť na vhodnejšie podávanie 400 mg Telviranu dvakrát denne v približne dvanásťhodinových intervaloch. Môžu postačovať dávky 3×200 mg alebo 2×200 mg. U niektorých pacientov môže infekcia nanovo vypuknúť pri celkovej dennej dávke 800 mg acikloviru. Dlhodobá liečba sa má prerušiť každých 6 až 12 mesiacov, aby sa mohla znovu vyhodnotiť potreba jej ďalšieho pokračovania.

Pri profylaktickej liečbe HSV infekcie u pacientov s oslabeným imunitným systémom:

Odporúčaná denná dávka je 800 mg (200 mg každých 6 hodín). Ťažké prípady alebo prípady malabsorpcie môžu vyžadovať dávky až 1 600 mg za deň (400 mg každých 6 hodín) alebo sa môže zvážiť intravenózne podávanie. Rozhodnutie o začatí profylaktickej liečby a určení jej dĺžky sa má urobiť po dôkladnom zhodnotení rizík.

Pri liečbe infekcií Varicella a Herpes zoster:

Odporúčaná denná dávka je 4 g (5×800 mg, dávky sa podávajú každé 4 hodiny). Liečba má trvať najmenej 7 dní. U pacientov s závažne oslabeným imunitným systémom (napr. po transplantácii kostnej drene) alebo u pacientov s poruchou vstrebávania z čreva treba zvážiť intravenózne podávanie. Liečba aciklovirom je najúčinnějšía, ak sa začne v priebehu 24 hodín od prvého kožného prejavu ochorenia.

Pediatrická populácia

Liečba HSV infekcie a profylaxia u pacientov s oslabeným imunitným systémom:

Deti do 2 rokov môžu dostávať polovicu dennej dávky pre dospelých, t. j. 500 mg (5×100 mg) za deň. Tablety Telviranu nie sú vhodné na podávanie deťom vo veku do dvoch rokov, na tento účel sa odporúča užívanie iného lieku s obsahom acikloviru.

Deti od 2 rokov môžu dostávať dennú dávku 1 g pre dospelých (5×200 mg).

Liečba Varicella infekcií u detí s oslabeným imunitným systémom:

Deti vo veku 6 a viac rokov: 4×800 mg denne.

Deti vo veku od 2 do 5 rokov: 4×400 mg denne.

Vo veku do 2 rokov: 4×200 mg denne.

Na dosiahnutie presnejšieho výpočtu dávkovania je odporúčaná denná dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti (nesmie prekročiť 800 mg) štyrikrát denne.

Liečba má trvať 5 dní.

Nie sú dostupné žiadne údaje o supresii infekcií vírusom *Herpes simplex* alebo o liečbe infekcií vírusom *Varicella* a *Herpes zoster* u detí s normálnym imunitným systémom.

Na základe malého množstva údajov sa na liečbu detí so závažne oslabeným imunitným systémom, starších ako dva roky, odporúča podávanie dávok ako pre dospelých.

Starší ľudia

U starších ľudí sa musí vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie obličiek a dávku treba zodpovedajúcim spôsobom upraviť (pozri časť „Porucha funkcie obličiek“ uvedené nižšie). Je potrebné zabezpečiť dostatočnú hydratáciu starších pacientov, ktorí užívajú vysoké perorálne dávky acikloviru.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní acikloviru pacientom s poruchou funkcie obličiek treba postupovať opatrne. Je potrebné zabezpečiť dostatočnú hydratáciu. Pri liečbe infekcií *Herpes simplex* u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 10 ml/min) sa odporúča upraviť dávku acikloviru na 200 mg dvakrát denne v približne 12-hodinových intervaloch. Pri liečbe infekcií *Herpes zoster* sa odporúča upraviť dávku acikloviru na 800 mg dvakrát za deň v približne 12-hodinových intervaloch u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 10 ml/min) a na 800 mg acikloviru trikrát denne v približne 8-hodinových intervaloch u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozsahu 10 – 25 ml/min).

Dávka v závislosti od závažnosti poruchy funkcie obličiek (pozri vyššie):

Klírens kreatinínu	Jednotlivá dávka		Časové intervaly	
	HSV infekcia	VZV infekcia	HSV infekcia	VZV infekcia
10 – 25 ml/min	normálna	800 mg	normálne	6 – 8 hodín
< 10 ml/min	200 mg	800 mg	12 hodín	12 hodín

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety Telviran sa môžu prehltnúť celé, alebo užiť rozdrvené a rozpustené vo vode.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo valaciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je potrebné zabezpečiť dostatočnú hydratáciu pacientov, ktorým sa podáva aciklovir intravenózne alebo vo vysokých perorálnych dávkach.

Riziko poruchy funkcie obličiek sa zvyšuje pri používaní acikloviru súbežne s inými nefrotoxicými liekmi.

Porucha funkcie obličiek a starší ľudia:

Aciklovir sa vylučuje renálnym klírensom, preto treba znížiť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). U starších pacientov je funkcia obličiek pravdepodobne znížená, a preto v tejto skupine pacientov treba zväžiť zníženie dávky. Starší ľudia a pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu riziku vzniku neurologických nežiaducich účinkov, a preto musia byť starostlivo sledovaní so zameraním na tieto účinky. V hlásených prípadoch boli tieto reakcie zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Počas liečby sa dočasne môžu zvýšiť hodnoty testov funkcie pečene, bilirubínu, močoviny v sére a kreatinínu. Hematologické hodnoty môžu byť nižšie ako normálne.

Varovanie vzťahujúce sa na užívanie tohto lieku tehotnými a dojčiacimi ženami pozrite v časti 4.6.

Dlhodobá alebo opakovaná liečba aciklovirom u osôb so závažne oslabeným imunitným systémom

môže viesť k selekcii vírusových kmeňov so zníženou citlivosťou, ktoré nemusia reagovať na pokračujúcu liečbu aciklovirom (pozri časť 5.1).

Telviran 200 mg obsahuje **213,6 mg laktózy** v jednej tablete. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir sa vylučuje primárne nezmenený močom prostredníctvom aktívnej renálnej tubulárnej sekrécie. Akékoľvek súčasne užívané lieky, vylučované tým istým mechanizmom, alebo lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek (tieto lieky môžu ovplyvniť farmakokinetiku acikloviru) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie acikloviru. Probenecid a cimetidín zvyšujú AUC acikloviru týmto mechanizmom a znižujú obličkový klírens acikloviru. Podobne bol pozorovaný nárast AUC acikloviru a inaktívneho metabolitu mofetil-mykofenolátu, imunosupresíva používaného u pacientov po transplantáciách, ak boli tieto lieky podávané súbežne. Úprava dávkovania acikloviru však nie je potrebná, keďže jeho terapeutický index je široký.

Experimentálna štúdia s piatimi mužmi ukázala, že súbežná liečba aciklovirom zvýšila AUC celkovo podávaného teofylínu približne o 50 %. Odporúča sa merať plazmatické koncentrácie teofylínu počas súbežnej liečby aciklovirom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití acikloviru sa má uvažovať len v prípade, ak potenciálne prínosy prevyšujú neznáme riziká. Register gravidít dokumentuje výsledky gravidity u žien vystavených akejkoľvek liekovej forme acikloviru po uvedení acikloviru na trh. Zistenia z registra nepreukázali nárast počtu vrodených chýb medzi pacientkami vystavenými aciklovirom v porovnaní s celkovou populáciou. Žiadne vrodené chyby nevykazovali špecifickosť alebo konzistentný dôkaz poukazujúci na spoločnú príčinu. Pri systémovom podávaní acikloviru v medzinárodne akceptovaných štandardných testoch sa nepreukázala jeho embryotoxicita alebo teratogenita u králikov, potkanov alebo myší. V neštandardných testoch na potkanoch sa pozoroval výskyt fetálnych abnormalít, ale len po podaní takých vysokých subkutánných dávok, ktoré boli toxické aj pre samice. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Dojčenie

Po perorálnom podaní 200 mg acikloviru päťkrát denne bol aciklovir prítomný v materskom mlieku v koncentráciách od 0,6- do 4,1-násobku príslušných plazmatických hladín. Tieto hladiny by mohli potenciálne vystavovať dojčatá dávke acikloviru až do 0,3 mg/kg/deň. Preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní acikloviru dojčiacim matkám. Rozhodnutiu o liečbe dojčiacich matiek aciklovirom musí predchádzať dôkladné zváženie pomeru prínosov a rizík.

Fertilita

Pozri predklinické štúdie v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené kategórie frekvencie spojené s nežiaducimi účinkami sú odhadmi. Pre väčšinu nežiaducich účinkov neboli k dispozícii vhodné údaje pre odhad výskytu. Incidencia nežiaducich účinkov sa navyše môže líšiť v závislosti od indikácie.

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov bola použitá konvencia podľa frekvencie ich výskytu:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Anémia, leukopénia, trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaxia.

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: Nepokoj, zmätenosť, halucinácie a psychotické symptómy.

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, závrat.

Veľmi zriedkavé: Tremor, ataxia, dysartria, konvulzie, somnolencia, encefalopatia, kóma.

Vyššie uvedené neurologické a psychiatrické účinky sú zväčša reverzibilné a zvyčajne hlásené u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pri vyšších dávkach ako sa odporúča alebo s inými predispozičnými faktormi (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: Dyspnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea, vracanie, 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 je nejasný.

Zriedkavé: Angioedém.

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Zvýšenie hladín močoviny a kreatinínu v krvi.

Veľmi zriedkavé: Akútne zlyhanie obličiek, bolesť obličiek.

Bolesť obličiek môže súvisieť so zlyhaním obličiek.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Únava, horúčka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Aciklovir sa z gastrointestinálneho traktu vstrebáva iba čiastočne. U pacientov, ktorí užili jednorazovo nadmernú dávku až do 20 g acikloviru, neboli zvyčajne pozorované toxické účinky. Náhodné, opakované predávkovanie perorálnym aciklovirom v priebehu niekoľkých dní bolo spojené s gastrointestinálnymi účinkami (ako napríklad nauzea a vracanie) a neurologickými účinkami (bolesti hlavy a zmätenosť).

Predávkovanie intravenóznym aciklovirom viedlo ku zvýšeniu hladiny kreatinínu v sére, dusíka močoviny v krvi a k následnému zlyhaniu obličiek. V spojení s predávkovaním boli popísané neurologické účinky, vrátane zmätenosti, halucinácií, nepokoja, záchvatov a bezvedomia.

Liečba

U pacientov treba starostlivo sledovať prejavy toxicity. Hemodialýza významne zvyšuje odstraňovanie acikloviru z krvi, preto túto možnosť treba zvážiť pri manažmente symptomatického predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, Nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy; ATC kód: J05AB01

Mechanizmus účinku

Aciklovir, liečivo tabliet Telviran je syntetický analóg purínového nukleozidu, ktorý je účinný proti ľudským vírusom herpesu. *In vitro* ako aj *in vivo* štúdie ukázali, že liek má značný antivírusový účinok proti vírusom *Herpes simplex* (HSV) typ I a II ako aj *Varicella zoster* (VZV). Aciklovir je aktivovaný pomocou monofosforylácie vírusom indukovanej tymidínkinázy (TK). Aciklovir vykazuje vysokostupňovú selektívnu afinitu k enzýmu buniek infikovaných vírusom v porovnaní s normálnymi. Aciklovir podlieha ďalšej fosforylácie, ktorej výsledkom je trifosfátový substrát. Tento substrát inhibuje vírusovú DNA-polymerázu a následne bráni ďalšej replikácii vírusovej DNA. Neinfikované (normálne) bunky a ich tymidínkináza nie sú na aciklovir citlivé a preto je potenciál toxicity nízky. Dlhodobá alebo opakovaná liečba aciklovirom u osôb so závažne oslabeným imunitným systémom môže 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, avšak boli hlásené aj kmene so zmenenou vírusovou TK alebo DNA polymerázou. Expozícia izolátov HSV aciklovirom *in vitro* tiež môže viesť k objaveniu sa kmeňov s nižšou citlivosťou. Vzťah medzi citlivosťou izolátov HSV určenou *in vitro* a klinickou odpoveďou na liečbu aciklovirom nie je jasný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Aciklovir sa len čiastočne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Biologická dostupnosť perorálne podanej dávky je 15 až 30 %.

Plazmatické hladiny

Priemerné maximálne rovnovážne plazmatické koncentrácie (C_{max}^{SS}) po dávkach 200 mg acikloviru podaných každé štyri hodiny boli 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) a zodpovedajúce minimálne plazmatické hladiny (C_{min}^{SS}) boli 1,8 μmol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Zodpovedajúce rovnovážne plazmatické koncentrácie po dávkach 400 mg a 800 mg acikloviru podaného každé štyri hodiny boli 5,3 μmol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) resp. 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$). Zodpovedajúce minimálne plazmatické hladiny boli 2,7 μmol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) resp. 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

U dospelých boli priemerné maximálne rovnovážne plazmatické koncentrácie (C_{max}^{SS}) po hodinovej infúzii 2,5 mg/kg, 5 mg/kg a 10 mg/kg v poradí 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Zodpovedajúce minimálne hladiny (C_{min}^{SS}) po siedmich hodinách boli 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). U detí starších ako jeden rok sa pozorovali podobné priemerné maximálne hladiny (C_{max}^{SS}) a minimálne hladiny (C_{min}^{SS}), ak bola dávka 250 mg/m² nahradená dávkou 5 mg/kg a dávka 500 mg/m² nahradená dávkou 10 mg/kg.

U novorodencov a dojčiat (vo veku 0 až 3 mesiace) liečených dávkami 10 mg/kg prostredníctvom jednod hodinovej infúzie každých 8 hodín bola pozorovaná C_{max}^{SS} 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) a C_{min}^{SS} 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). V osobitnej skupine novorodencov a dojčiat liečených dávkou 15 mg/kg podávanou každých 8 hodín sa preukázali zvýšenia hodnôt približne úmerné dávke, pričom hodnota C_{max} bola 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) a hodnota C_{min} bola 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Distribúcia

Hladiny acikloviru v mozgovomiechovom moku zodpovedajú približne 50 % z príslušnej hladiny v plazme. Aciklovir sa slabo viaže na plazmatické proteíny (9 – 33 %), a preto sa nepredpokladajú liekové interakcie na väzobnom mieste. Distribučný objem acikloviru je rôzny. Tento liek sa extenzívne nachádza v amniotickej tekutine a komorovom moku. Prechádza placentárnu membránu a dosahuje výrazné hladiny v obličkách, mozgu, mieche, svaloch, slezine, maternici, vaginálnom hliene, pľúcach, pečeni a srdcovom svale.

Biotransformácia

10 – 15 % podanej dávky sa nachádza v moči v podobe 9-karboxymetoxymetylguanínu, čo je jediný významný metabolit tohto lieku. Keď sa aciklovir podá jednu hodinu po 1 grame probenecidu, konečný polčas sa predĺži o 18 % a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie o 40 %.

Eliminácia

Eliminačný polčas pôvodnej zlúčeniny je 2,5 – 3,3 h, a výrazne závisí od funkcie obličiek. Tento liek je vylučovaný väčšinou nezmenený cez obličky glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou.

U novorodencov a dojčiat (vo veku 0 až 3 mesiace) liečených dávkami 10 mg/kg podávaných prostredníctvom jednod hodinovej infúzie každých 8 hodín bol konečný plazmatický polčas u týchto pacientov 3,8 hodiny.

Čo sa týka iných ciest eliminácie, 60 % plazmatickej hladiny lieku sa vylúči 6 hodín po hemodialýze. Vylučuje sa tiež do materského mlieka.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek bol priemerný konečný polčas 19,5 hodín. Priemerný polčas acikloviru bol počas hemodialýzy 5,7 hodín. Plazmatické hladiny acikloviru klesli počas dialýzy približne o 60 %.

U starších pacientov klesá celkový klírens so stúpajúcim vekom súčasne s poklesom klírnsu kreatinínu, hoci v konečnom plazmatickom polčase je len malá zmena.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity

Štúdie toxicity jednorazovej dávky ukázali, že aciklovir má nízku akútnu toxicitu bez ohľadu na cestu podania tohto lieku. U myši a potkanov sa uvádzajú hladiny LD₅₀ po perorálnom podaní liečiva vyššie ako 10 g/kg, resp. 20 g/kg. Hladiny LD₅₀ sledované po intravenóznom podaní liečiva boli u myši 405 mg/kg a u potkanov > 600 mg/kg. Pri intraperitoneálnom podaní boli LD₅₀ hladiny acikloviru 999 – 1 454 mg/kg u myši a 1 210 – 1 305 mg/kg u potkanov.

Subchronická toxicita

Štúdie toxicity opakovaných dávok boli vykonané na potkanoch pri dávkach od 5 do 80 mg/kg/deň počas troch týždňov. Intravenózne dávky vyššie ako 20 mg/kg mali za následok obštrukčnú nefropatiu a poruchu funkcie obličiek. Tento stav sa pripisuje tvorbe nerozpustných kryštálov a precipitáciou v spodnom nefróne. Psy však intravenózne dávky 25 mg/kg dvakrát za deň tolerovali a vykazovali miernu, reverzibilnú toxicitu, pozostávajúcu zo zvýšeného príjmu vody a vylučovania moču spolu so zníženou hmotnosťou. Za tieto nálezy je zodpovedný podobný mechanizmus usadzovania kryštálov. Vyššie dávky (napr. 50 a 100 mg/kg dvakrát denne) boli letálne s rovnakým patologickým mechanizmom postihujúcim kostnú dreň, gastrointestinálny epitel a lymfatické tkanivá.

Štúdie chronickej toxicity

Vykonala sa 52-týždňová štúdia na poľovníckych psoch s dávkami acikloviru 15, 45 a 150 mg/kg/deň podaných v troch jednotlivých, rovnako rozložených perorálnych dávkach. Štúdia však bola prerušená po týždni a pokračovala nižšími dávkami kvôli hlásenej liekovej intolerancii. Hoci sa nezaznamenali žiadne toxické účinky v zostávajúcich 50 týždňoch štúdie, u zvierat s dávkou 60 mg/kg sa prejavila strata nechťov a ulcerácia labiek. Hoci neskôr nastala regenerácia nechťov a hojenie vredov, bolo to považované za toxický efekt vysokej dávky. Nič podobné sa nezaznamenalo u zvierat liečených nižšími dávkami acikloviru. Iné poškodenie tkaniva alebo/a iné lézie sa nezaznamenali.

Fertilita

Iba pri dávkach acikloviru, ktoré výrazne prekračovali odporúčané terapeutické hodnoty, boli hlásené u potkanov a psov zväčša reverzibilné nežiaduce účinky na spermatogézu súvisiace s celkovou toxicitou. Dvojgeneračné štúdie u myši nedokázali žiadny vplyv acikloviru na fertilitu.

Reprodukčná toxicita

Možné toxické účinky acikloviru na reprodukciu myši sa hodnotili u dvoch po sebe nasledujúcich generácií. Samcom sa podávali jednotlivé perorálne dávky 50, 150 a 450 mg/kg počas 64 dní pred párením, kým samičkám sa podávali rovnaké dávky 15 dní pred párením a pokračovalo sa počas gestácie a laktácie. Sledovali a zaznamenávali sa pomery počatia, implantačná účinnosť, počet a podmienky implantátov, ako aj váha plodu a jeho vývoj. Študovalo sa tiež správanie mláďat počas obdobia dojčenia a odstavenia. Pozorovalo sa ich párenie a reprodukčný výkon, a tiež aj vzniknuté potomstvo. Nezaznamenal sa žiadny prípad poškodenia.

Teratogenéza

Potkanom a králikom sa podávalo 6 mg/kg, 12,5 mg/kg a 25 mg/kg acikloviru dvakrát denne subkutánnou injekciou od 6. do 15. (potkany) a do 18. (králiky) dňa gestácie. V tkanivách plodu sa zistila značná koncentrácia liečiva, čo ukazuje na schopnosť lieku prechádzať cez placentárnu bariéru. Komplexné vyhodnotenie materských a plodových tkanív nezistili žiadnu fetálnu toxicitu alebo teratogenitu u oboch druhov. Cesta podania v tejto štúdii však nie je bežnou terapeutickou cestou podania.

Mutagenita

Nebola zaznamenaná žiadna konverzia génov kvasiniek s konvenčnými dávkami acikloviru. Porušenie chromozómov sa zaznamenalo po podaní extrémne vysokých dávok liečiva *in vitro*, ale nie v *in vivo* testoch na mutagenitu pri použití dávok ako v klinickej praxi.

Karcinogenita

Perorálne dávky 50, 150 a 450 mg/kg/deň acikloviru sa podávali potkanom a myšiam oboch pohlaví, kým sa nedosiahol pomer prežitia 20 % v každej sledovanej skupine. Liečba podľa toho trvala 110 až

126 týždňov. Ani u jedného z druhov sa nevyvinul nádor ako dôsledok dlhodobého podávania lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Telviran 200 mg:

laktóza
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu A
povidón
stearát horečnatý

Telviran 400 mg:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu A
povidón
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liek uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z hliníkovej fólie a PVC.

Veľkosť balenia:

Telviran 200 mg tablety: 25 (5×5) tabliet v balení

Telviran 400 mg tablety: 35 (7×5) tabliet v balení

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Telviran 200 mg: 42/0237/00-S

Telviran 400 mg: 42/0238/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júla 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024