

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acyclovir Biofarm, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 200 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletki zawiera 14,25 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 10 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie nawrotowej opryszczki warg i twarzy lub zewnętrznych narządów płciowych wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u dorosłych.

Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u dorosłych z prawidłową odpornością.

Produkt leczniczy może być stosowany jedynie u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano zakażenie wirusem opryszczki pospolitej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie nawrotowej opryszczki warg i twarzy lub zewnętrznych narządów płciowych

Produkt leczniczy Acyclovir Biofarm należy podawać doustnie w dawce:

- 200 mg pięć razy na dobę, co 4 godziny (z przerwą nocną), przez 5 dni.

W zakażeniach nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian.

Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej

Produkt leczniczy należy podawać doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę co 12 godzin.

Bez konsultacji z lekarzem produkt leczniczy można stosować maksymalnie przez okres 1 miesiąca, szczególnie w okresie narażenia na czynniki wywołujące nawroty opryszczki u pacjenta (np. zwiększona ekspozycja na światło słoneczne, stres, gorączka).

Lekarz może zalecić wydłużenie terapii. W takim przypadku leczenie należy przerywać co 6-12 miesięcy w celu obserwacji ewentualnych zmian w przebiegu choroby.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

W trakcie leczenia należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania dożylnego. Jednak pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę, co około 12 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirens kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min., o sposobie dawkowania produktu Acyclovir Biofarm może zdecydować wyłącznie lekarz.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, walacyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza odwodnionych i leczonych dużymi dawkami acyklowiru lub otrzymujących jednocześnie inne leki mogące uszkodzić nerki. Podczas podawania acyklowiru należy zapewnić pacjentowi odpowiednią podaż płynów, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2) oraz u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6), bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Nie należy stosować produktu leczniczego przez osoby z obniżoną odpornością (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażone wirusem HIV) bez konsultacji z lekarzem. Osoby z obniżoną odpornością powinny skonsultować się z lekarzem w sprawie leczenia jakiegokolwiek zakażenia.

Pacjenci, u których wystąpiła szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka wargowa bądź szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka zewnętrznych narządów płciowych, powinni zwrócić się do lekarza.

Pacjenci, u których wystąpiła opryszczka w czasie profilaktycznego przyjmowania produktu leczniczego, powinni zwrócić się do lekarza.

W przypadku zauważenia częstszych (>6 w ciągu roku) i dłużej trwających (po 5 dniach terapii brak pozytywnych efektów leczenia) niż dotychczas nawrotów opryszczki, z bardziej nasilonymi objawami klinicznymi (m.in. gdy po 3-4 dniach terapii powstają nowe ogniska zakażenia), należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ może to świadczyć o niedoborze odporności lub zaburzeniach wchłaniania wymagających diagnostyki i potrzebie innego dawkowania produktu leczniczego. W tych przypadkach o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

Produkt Acyclovir Biofarm zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji z innymi lekami.

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 nieaktywnego 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

U kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią produkt leczniczy może być stosowany tylko po wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Ciąża

W rejestrze ciąż u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać acyklowiru 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 samicy 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 w opinii lekarza oczekiwane korzyści ze stosowania produktu leczniczego 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 acyklowiru mierzonego w osoczu. Takie stężenie acyklowiru w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie acyklowiru przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg masy ciała. Dlatego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy 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

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

Nie przeprowadzono 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

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Niedokrwistość, zmniejszenie liczby krwinek białych, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: Pobudzenie, dezorientacja, omamy, objawy psychiatryczne

Powyższe zaburzenia są zwykle przemijające i obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, zawroty głowy

Bardzo rzadko: Drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia mowy, drgawki, senność, śpiączka, encefalopatia. Zaburzenia te są zwykle przemijające i obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Dusznosc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych we krwi

Bardzo rzadko: Zapalenia wątroby, żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Świąd, wysypka (w tym nadwrażliwość na światło)

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.

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi

Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek, ból nerek

Ból nerek 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:

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel. +48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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).

Postępowanie po przedawkowaniu

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności.

Hemodializa przyspiesza usuwanie acyklowiru z krwi, dlatego też może być brana pod 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 transkryptyazy.

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). Słabiej działa na wirusy mononukleozy zakaźnej Epsteina–Barr (EBV) i cytomegalii (CMV).

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze. W komórkach niezakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie produktu leczniczego 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.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir tylko częściowo wchłania się z przewodu pokarmowego. W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{SSmaks}) po podawaniu produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 μ M (13,8 μ g/ml), a C_{SSmin} – 10,1 μ M (2,3 μ 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 μ M (18,8 μ g/ml), a C_{min} – 14,1 μ M (3,2 μ g/ml).

Okres półtrwania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego w osoczu są niewielkie. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie acyklowiru 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 acyklowiru.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Powidon (K 30)
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

30 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania

10, 15, 20, 30 lub 60 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO