

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zovirax Active, 200 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 213,6 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki, oznaczone GXCL3 na jednej stronie i gładkie po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy Zovirax Active należy podawać doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę, mniej więcej co 4 godziny, z przerwą nocną. Produkt stosuje się przez 5 dni.

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

##### 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 Zovirax Active 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 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. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min., o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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 zaleca się stosowania produktu leczniczego przez osoby ze zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażone wirusem HIV) bez konsultacji z lekarzem. Osoby ze zmniejszoną odpornością powinny się skonsultować z lekarzem w sprawie leczenia jakiegokolwiek zakażenia.

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

W przypadku zauważenia częstych (>6 w ciągu roku) i dłużej trwających (po 5 dniach terapii brak pozytywnych efektów leczenia) niż dotychczas nawrotów opryszczki, z bardziej nasilonymi objawami klinicznymi (min. 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.

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

Produkt Zovirax Active, 200 mg, w postaci tabletek zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **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 zmniejszając 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**

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

##### Ciąża

W rejestrze ciąż u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać produktu Zovirax Active 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 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**

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**

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały zestawione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: 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).

**Tabela 1. Działania niepożądane, zestawione wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z częstością występowania tych działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Bardzo Rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				Niedokrwistość Zmniejszenie liczby krwinek białych Małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		Reakcja anafilaktyczna		
<i>Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy Zawroty głowy			Pobudzenie Splątanie Drżenia Niezborności ruchowa Zaburzenia mowy Omamy Drgawki Senność Śpiączka Objawy psychotyczne Encefalopatia  Powyższe zaburzenia są zwykle przemijające i obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha			

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych we krwi			Zapalenia wątroby Żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd Wysypka (w tym nadwrażliwość na światło)		Pokrzywka Przyśpieszone, rozsiarne wypadanie włosów	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	Ostra niewydolność nerek Ból nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie Gorączka			

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

#### **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 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnego.

#### **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 znacząco zwiększa 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 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 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  $\mu\text{M}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ), a odpowiednie stężenie minimalne ( $C_{SSmin}$ ) wynosi 1,8  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (1,2  $\mu\text{g/ml}$ ) i 8  $\mu\text{M}$  (1,8  $\mu\text{g/ml}$ ), a  $C_{SSmin}$  2,7  $\mu\text{M}$  (0,6  $\mu\text{g/ml}$ ) i 4  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (5,1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43,6  $\mu\text{M}$  (9,8  $\mu\text{g/ml}$ ) i 92  $\mu\text{M}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}$ ). Stężenia  $C_{SSmin}$  po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2  $\mu\text{M}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{M}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) i 10,2  $\mu\text{M}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m<sup>2</sup> 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  $\mu\text{M}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ), a  $C_{SSmin}$  – 10,1  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (18,8  $\mu\text{g/ml}$ ), a  $C_{min}$  – 14,1  $\mu\text{M}$  (3,2  $\mu\text{g/ml}$ ).

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 przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon K30  
Magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Brak danych.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierający 5 tabletek. W tekturowym pudełku znajduje się 25 tabletek (5 blistrów).

#### **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**

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/3006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.1986 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.06.2008 r.

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