

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axoviral, 50 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 50 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 g kremu zawiera 67,5 mg alkoholu cetostearylowego oraz 400 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Biały, gładki krem, o charakterystycznym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Axoviral w postaci kremu jest wskazany w leczeniu nawrotowej opryszczki warg i twarzy, wywołanej przez wirusa opryszczki pospolitej *Herpes simplex*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Axoviral w postaci kremu jest przeznaczony do stosowania na skórę.

Produkt należy nakładać na chorobowo zmienione miejsca na skórze 5 razy na dobę w odstępach około czterogodzinnych, z przerwą nocną.

Produkt jest najbardziej skuteczny, jeśli leczenie rozpoczyna się jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów opryszczki, takich jak pieczenie, swędzenie lub zaczerwienienie.

Leczenie można rozpocząć również w późniejszym okresie choroby, gdy wystąpią grudki lub pęcherzyki.

Leczenie należy prowadzić przez co najmniej 4 dni. Jeżeli nie nastąpiło zagojenie zmian skórnych, leczenie można przedłużyć do 10 dni. Jeśli zmiany chorobowe nie ustąpią po 10 dniach, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu pacjenci powinni umyć ręce. Aby zapobiegać nasileniu lub przeniesieniu zakażenia, pacjenci powinni także unikać niepotrzebnego dotykania lub pocierania zmian chorobowych a także dotykania ich ręcznikiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na acyklowir, walacyklowir, glikol propylenowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Axoviral powinien być stosowany wyłącznie na opryszczkę umiejscowioną na wargach i twarzy. Nie należy stosować produktu na błony śluzowe np. ust lub oczu. Produktu Axoviral nie wolno stosować w leczeniu opryszczki narządów płciowych. Produkt należy stosować bardzo ostrożnie, aby nie dopuścić do kontaktu produktu z oczami. Pacjenci, u których wystąpiła szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka wargowa, powinni zwrócić się do lekarza. Osoby zarażone opryszczką należy przestrzegać przed rozprzestrzenianiem wirusa, zwłaszcza w trakcie występowania czynnych zmian skórnych.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Axoviral przez osoby z obniżoną odpornością. Osoby z obniżoną odpornością powinny skonsultować się z lekarzem w sprawie leczenia jakiegokolwiek zakażenia.

Ze względu na zawartość substancji pomocniczej – glikolu propylenowego, produkt może powodować podrażnienie skóry.

Ze względu na zawartość alkoholu cetostearylowego, produkt może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Axoviral może być stosowany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu na rynek różnych postaci acyklowiru, udokumentowano przypadki stosowania acyklowiru przez kobiety w ciąży. Wyniki tych badań nie wykazały zwiększenia liczby wad u dzieci urodzonych przez kobiety, które stosowały acyklowir, w porównaniu do ogólnej populacji. Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem wad u dzieci, a stosowaniem acyklowiru przez matki w okresie ciąży. Ogólnoustrojowe działanie acyklowiru w postaci kremu po zastosowaniu miejscowym jest bardzo małe.

Acyklowir podawany w postaci o działaniu ogólnoustrojowym w standardowych badaniach nie wykazywał działania embriotoksycznego lub teratogennego u królików, szczurów i myszy.

W badaniach niestandardowych przeprowadzonych na szczurach obserwowano wystąpienie wad u płodu po podskórnym podaniu dużych dawek acyklowiru, jednocześnie działających toksycznie na ciężarne samice.

Karmienie piersią

Acyklowir przenika do mleka matki po podaniu w postaci o działaniu ogólnoustrojowym. Jednakże dawka przyjęta przez niemowlę karmione piersią po zastosowaniu przez matkę kremu na skórę z acyklowirem nie miałaby znaczenia klinicznego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Axoviral nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często

- łagodne wysuszenie lub złuszczenie skóry
- przemijające uczucie pieczenia, klucia lub mrowienia po zastosowaniu kremu
- swędzenie.

Rzadko

- rumień
- kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu produktu leczniczego (przeprowadzone testy wrażliwości wykazywały, że wpływ na to miały częściej składniki podłoża kremu niż acyklowir).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko

- nagłe reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

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 181C, 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

Nie należy spodziewać się wystąpienia niepożądanych objawów, nawet w przypadku spożycia całej zawartości 10-gramowej tuby produktu leczniczego Axoviral zawierającej 500 mg acyklowiru. Jednak przypadkowe, powtarzane przedawkowanie doustnego acyklowiru w ciągu kilku dni spowodowało objawy żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty) oraz objawy neurologiczne (ból głowy i splątanie). Acyklowir jest usuwany za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania miejscowego.

Kod ATC: D06BB03

Acyklowir jest lekiem przeciwwirusowym, o silnym działaniu na wirusa *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2 *in vitro* oraz wirusa półpaśca. Toksyczność acyklowiru wobec komórek gospodarzy u ssaków jest mała.

Mechanizm działania

Po wnikięciu do komórek zakażonych wirusem opryszczki, acyklowir ulega fosforylacji do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Pierwszy etap tego procesu jest zależny od obecności kinazy tymidyny wrażliwej na HSV. Trójfosforan acyklowiru działa jako inhibitor i substrat swoistej

polimerazy DNA wirusa opryszczki, zapobiegając w ten sposób dalszej syntezie wirusowego DNA bez zakłócania normalnych procesów komórkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa wielośrodkowe randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, w których uczestniczyło 1385 pacjentów leczonych przez 4 dni na nawrotową opryszczkę wargową i twarzy. Na podstawie zbiorczej analizy danych zebranych z dwóch badań, potwierdzony przez lekarza klinicystę średni czas od rozpoczęcia leczenia do zagojenia się zmian (czas leczenia opryszczki) wynosił 4,6 dni przy użyciu acyklowiru w postaci kremu i 5,0 dni przy użyciu placebo ($p < 0,001$). Potwierdzony przez lekarza klinicystę średni czas trwania opryszczki wynosił 4,0 dni przy użyciu acyklowiru w postaci kremu (25% -Ile = 3,0 dni, 75% -Ile = 6,0 dni) i 4,3 dni przy użyciu placebo (25% -Ile = 3,1 dni, 75% -Ile = 6,6 dni), z współczynnikiem ryzyka wynoszącym 1,22 ($p < 0,001$).

Potwierdzony przez pacjentów po samoocenie średni czas trwania opryszczki wynosił 2,9 dni przy użyciu acyklowiru w postaci kremu i 3 dni przy użyciu placebo, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 1,22 ($p < 0,001$).

Około 60% pacjentów rozpoczynało leczenie we wczesnym okresie choroby (okres zwiastunów lub rumień), a około 40% pacjentów rozpoczynało leczenie w późniejszym okresie choroby (stadium grudek lub pęcherzyków).

Rozpoczęcie leczenia na wczesnym etapie prowadziło do skrócenia czasu trwania choroby (HR = 1,16; $p = 0,034$), jak również skrócenia średniego czasu trwania bólu (HR = 1,20; $p = 0,008$) przy zastosowaniu acyklowiru w postaci kremu w porównaniu do placebo. Analogicznie rozpoczęcie leczenia w późnej fazie doprowadziło do skrócenia średniego czasu trwania choroby (HR = 1,38; $p < 0,001$), jak również skróciło średni czas trwania bólu (HR = 1,23; $p = 0,016$) w przypadku stosowania acyklowiru w postaci kremu w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed pojawieniem się pęcherzyka, odsetek tych, u których nie pojawił się pęcherzyk, był podobny w obydwu badanych grupach [30% grupy stosującej acyklowir w postaci kremu wobec 28% grupy, która stosowała placebo z odpowiednim ilorazem niezgodności 1,1 ($p = 0,372$)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania farmakologiczne wykazały nieznaczne wchłanianie acyklowiru do krwi po wielokrotnym podaniu miejscowym acyklowiru w postaci kremu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* nie wskazują na ryzyko działania genotoksycznego acyklowiru u ludzi.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego acyklowiru.

W badaniach na szczurach i psach odnotowano działania niepożądane (w znacznym stopniu odwracalne) na spermatogenezę jedynie po podaniu acyklowiru w postaci o działaniu ogólnoustrojowym, w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane w celach leczniczych. Badania przeprowadzone na dwóch pokoleniach myszy nie wykazały wpływu acyklowiru podawanego doustnie na płodność.

Brak badań dotyczących wpływu acyklowiru stosowanego miejscowo na płodność kobiet. Wykazano, że acyklowir wielokrotnie podawany doustnie mężczyznom z normalną liczbą plemników, nie ma klinicznie określonego wpływu na ilość plemników, ich morfologię lub ruchliwość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol cetostearylowy
Parafina ciekła
Glikol propylenowy
Sodu laurylosiarczan
Poloksamer 407
Wazelina biała
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z membraną, powlekana od wewnątrz lakierem epoksydowo-fenolowym, z zakrętką z polietylenu z przebijakiem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 g.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 23298

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1/07/2016

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