

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Aurovitas, 800 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 800 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki niepowlekane, z wytłoczonym napisem "AR" i "800" po obu stronach linii podziału na jednej stronie i gładkie po drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Wielkość tabletki to 21 mm x 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aciclovir Aurovitas jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*), (z wyjątkiem zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u noworodków i ciężkich zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci ze zmniejszoną odpornością).

Produkt leczniczy Aciclovir Aurovitas jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca:

Należy przyjmować 800 mg acyklowiru pięć razy na dobę, z zachowaniem 4 godzinnych odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami, z przerwą nocną. Leczenie należy kontynuować przez 7 dni.

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem odporności (np. po przeszczepie szpiku) lub u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego należy rozważyć podanie dożylnie.

Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia: leczenie półpaśca daje lepsze wyniki, jeśli zostanie rozpoczęte jak najszybciej po wystąpieniu wysypki. Leczenie ospy wietrznej u pacjentów z prawidłową odpornością powinno rozpocząć się w ciągu 24 godzin od wystąpienia wysypki.

Dzieci i młodzież

Leczenie zakażenia wirusem ospy wietrznej

W wieku od 6 lat: 800 mg acyklowiru cztery razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować przez pięć dni.

Brak szczegółowych danych na temat leczenia półpaśca u dzieci z prawidłową odpornością. Do leczenia zakażeń wirusem opryszczki u noworodków zaleca się podanie dożylnie acyklowiru.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy rozważyć możliwość wystąpienia zaburzenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku i odpowiednio dostosować dawkę (patrz poniżej *Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek*). Podczas stosowania doustnie dużych dawek acyklowiru należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zachowanie ostrożności. Podczas stosowania acyklowiru należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca zaleca się zmniejszenie dawki do 800 mg acyklowiru dwa razy na dobę, co około 12 godzin, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) i do 800 mg acyklowiru trzy razy na dobę, co ok. 8 godzin, u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 10 do 25 ml/min).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody. Należy upewnić się, że pacjenci przyjmujący duże dawki acyklowiru są odpowiednio nawodnieni.

4.3. Przeciwwskazania

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów w podeszłym wieku:

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, dlatego dawkę należy dostosować u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). Pacjenci w podeszłym wieku prawdopodobnie mają zmniejszoną czynność nerek i dlatego w tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność dostosowania dawki. Zarówno pacjenci w podeszłym wieku, jak i pacjenci z zaburzeniem czynności nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych i z tych względów obie te grupy powinny być uważnie obserwowane. W zgłoszonych przypadkach, objawy te były na ogół ustępowały po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Długotrwałe lub powtarzające się cykle stosowania acyklowiru u osób ze zmniejszoną odpornością może spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem (patrz punkt 5.1).

Stan nawodnienia: należy zapewnić właściwy stan nawodnienia organizmu u pacjentów otrzymujących duże dawki doustne acyklowiru.

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

Dostępne obecnie dane z badań klinicznych nie są wystarczające, aby stwierdzić, że leczenie acyklowirem zmniejsza częstość występowania powikłań związanych z ospą wietrzną u pacjentów z prawidłową odpornością.

Sód

Produkt leczniczy Aciclovir Aurovitas zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, na drodze czynnego wydalania kanalikowego. Inne leki podawane jednocześnie, które też są wydalane w ten sposób, mogą prowadzić do zwiększenia stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna w wyniku działania takiego mechanizmu zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężeń acyklowiru w osoczu i nieczynnego metabolitu, mykofenolatu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, zostały zaobserwowane w przypadku jednoczesnego podawania tych leków. Jednakże nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, ze względu na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru.

Doświadczenie przeprowadzone u pięciu pacjentów płci męskiej wskazuje, że jednoczesne leczenie acyklowirem zwiększa AUC podawanej ogólnie **teofiliny** o około 50%. Zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu podczas jednoczesnego leczenia acyklowirem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie acyklowiru należy rozważyć tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają możliwość wystąpienia nieznanego ryzyka.

Rejestr ciąż z okresu po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu przedstawia dane dotyczące przebiegu ciąży u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać acyklowiru. Analiza danych nie wykazała zwiększenia liczby wad wrodzonych wśród pacjentek narażonych na acyklowir w porównaniu do ogólnej populacji, a stwierdzone przypadki wad wrodzonych nie wykazywały cech umożliwiających potwierdzenie ich związku przyczynowego z leczeniem.

Ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru w międzynarodowo uznawanych badaniach standardowych nie powodowało działania embriotoksycznego ani teratogennego u królików, szczurów i myszy. W niestandardowym badaniu przeprowadzonym u samic szczurów obserwowano wady płodów, jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Należy jednak zachować ostrożność, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści leczenia a możliwość wystąpienia zagrożeń. Dane z badań toksyczności dotyczących reprodukcji znajdują się w punkcie 5.3.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg, pięć razy na dobę, stężenie acyklowiru w mleku kobiecym wynosiło od 0,6 do 4,1 stężenia leku mierzzonego w osoczu. Takie stężenie leku w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie leku przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg. 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 pacjentów płci męskiej z prawidłową liczbą plemników w nasieniu, którym podawano doustnie acyklowir w dawkach do 1 g na dobę przez okres do sześciu miesięcy, nie

obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na liczbę plemników, ich ruchliwość lub morfologię.

Patrz badania kliniczne w punkcie 5.2.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie można przewidzieć szkodliwego wpływu na wykonywanie tych czynności na podstawie właściwości farmakologicznych substancji czynnej, natomiast należy brać pod uwagę profil działań niepożądanych.

4.8. Działania niepożądane

Kategorie częstości związane z poniższymi działaniami niepożądanymi są przybliżone. W przypadku większości działań niepożądanych odpowiednie dane do oszacowania częstości występowania nie były dostępne. Ponadto działania niepożądane mogą się różnić w zależności od wskazania. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: 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 $< 1/1000$) i 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, dezorientacja, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia mowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe zaburzenia są zwykle przemijające i obserwowane zazwyczaj u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, lub u których występują inne czynniki predysponujące (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności).

Zaburzenia układu oddechowego, 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 i aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka (w tym nadwrażliwość na światło).

Niezbyt często: pokrzywka, przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów. Przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów jest kojarzone z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, przez co związek zaburzenia z przyjmowaniem 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 nerek. Ból nerek może być związany z niewydolnością nerek i krystalurią.

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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

Przedawkowanie acyklowiru podawanego dożylnie spowodowało zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi, co następnie prowadziło do niewydolności nerek. Objawy neurologiczne, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, drgawki i śpiączka zostały opisane w związku z przedawkowaniem po podaniu dożylnym.

Postępowanie po przedawkowaniu

Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacząco zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi i może być rozważana jako sposób postępowania w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do ogólnego; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

Kod ATC: J05AB01

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka wirusów z grupy herpes, takich jak wirus *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2 oraz wirus *Varicella-zoster* (VZV). Hamujące działanie acyklowiru na wirusy HSV 1, HSV 2 i VZV jest wysoce wybiórcze. W zdrowych, niezakażonych komórkach enzym kinaza tymidyny (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, dlatego jego toksyczność w odniesieniu do komórek ssaków jako gospodarzy jest niewielka; jednak TK kodowane przez HSV i VZV przekształca

acyklowir do monofosforanu acyklowiru, analogu nukleozydu, który jest następnie przekształcany przez enzymy komórkowe, kolejno do difosforanu i ostatecznie do trifosforanu. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA i po jego wbudowaniu w wirusowy DNA hamuje replikację wirusowego DNA wskutek czego powoduje przerwanie syntezy łańcucha DNA.

Długotrwałe lub powtarzane cykle stosowania acyklowiru u osób ze znacznie zmniejszoną odpornością mogą spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości, mogących nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem. Większość wyizolowanych szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości wykazywało względny niedobór TK, jednak opisano również szczepy ze zmienioną wirusową TK lub polimerazą DNA. W badaniach *in vitro* również wykazano możliwość powstania szczepów HSV o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir. Nie jest znana zależność pomiędzy określoną *in vitro* wrażliwością szczepów HSV na acyklowir a kliniczną reakcją na leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir jest tylko częściowo wchłaniany z przewodu pokarmowego. W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{\max}^{ss}) po podaniu w dawce 800 mg co 4 godziny wynosiło 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$), a odpowiednie wartości C_{\min}^{ss} wynosiły 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godz. Większość leku wydalana jest 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 i stanowiąca ok. 10-15% podanej dawki. Podanie 1 g probenecydu godzinę przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu do czasu zwiększa o 40%.

U dorosłych średnie stężenia maksymalne w osoczu (C_{\max}^{ss}) po jednogodzinnym wlewie dożylnym acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg masy ciała, 5 mg/kg masy ciała i 10 mg/kg masy ciała wynosiły odpowiednio 22,7 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Średnie stężenia minimalne po 7 godz. wynosiły odpowiednio 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$) i 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

U dzieci w wieku powyżej jednego roku życia średnie wartości maksymalne (C_{\max}^{ss}) i minimalne (C_{\min}^{ss}) obserwowano, gdy dawkę 250 mg/m² zastąpiono dawką 5 mg/kg i dawkę 500 mg/m² zastąpiono dawką 10 mg/kg. U noworodków i niemowląt (w wieku od 0 do 3 miesięcy) leczonych dawkami 10 mg/kg podawanymi co 8 godz. w jednogodzinnym wlewie dożylnym stwierdzono, że C_{\max}^{ss} wynosi 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) i C_{\min}^{ss} do wynosić 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godz. Oddzielna grupa noworodków leczonych 15 mg/kg co 8 godzin wykazywała przybliżony wzrost proporcjonalny do dawki, z C_{\max} 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) i C_{\min} 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$). U pacjentów w podeszłym wieku klirens całkowity acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania w fazie eliminacji w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie acyklowiru 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

Mutagenność:

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały właściwości mutagennych acyklowiru, które mogłyby stanowić zagrożenie genetyczne dla człowieka.

Rakotwórczość:

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

Teratogenność:

W międzynarodowo uznawanych badaniach standardowych podawanie acyklowiru nie powodowało działania embriotoksycznego ani teratogennego u szczurów, królików ani myszy.

W niestandardowym badaniu samic szczurów obserwowano wady płodów, jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Płodność:

Acyklowir podawany szczurom i psom w dawkach znacznie większych niż dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę. W badaniach na myszach acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Aciclovir Aurovitas jest dostępny w przezroczystych blistrach z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 25, 30, 35, 50, 70, 100 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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