

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

inVirum, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki zawiera: 213,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki okrągłe, o średnicy 11 mm, obustronnie wypukłe, o barwie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie nawrotowej opryszczki zewnętrznych narządów płciowych wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) 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

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 (objawów zwiastunowych) 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 z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia pacjenta.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych produktu leczniczego 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 acyklowiru dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min., o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

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 pacjenta.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany dłużej niż 5 dni bez nadzoru lekarza.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na acyklowir, 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 zaleca się stosowania 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.

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 (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.

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.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera sól.

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

Jedna tabletkę zawiera 1,12 -1,68 mg 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, na drodze czynnego wydzielenia w kanalikach nerkowych. Inne leki podawane równocześnie, 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 nieaktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, obserwowano podczas jednoczesnego podawania tych leków. Jednak nie ma konieczności modyfikacji dawkowania, ze względu na szeroki indeks 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

Produkt leczniczy może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla płodu. Po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu prowadzony był rejestr dokumentujący rezultaty narażenia kobiet w ciąży na jakkolwiek postać acyklowiru. Uzyskane dane nie wskazały na 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 podanie acyklowiru królikom i szczurom nie powodowało zmian embriotoksycznych lub teratogennych.

W niestandardowych badaniach samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie jest pewne kliniczne znaczenie tych obserwacji.

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. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego 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

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość 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 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 zaburzeniami czynności nerek, lub u których występują inne czynniki predysponujące (patrz punkt 4.4).

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, rozproszone wypadanie włosów.

Przyspieszone, rozproszone wypadanie włosów może być związane z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, jego związek z działaniem acyklowiru jest wątpliwy.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, ból 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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).

Postępowanie po przedawkowaniu

Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa przyspiesza 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 stosowania wewnętrznego; nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J 05 AB 01

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 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 μ M (5,1 μ g/ml), 43,6 μ M (9,8 μ g/ml) i 92 μ M (20,7 μ g/ml). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μ M (0,5 μ g/ml), 3,1 μ M (0,7 μ g/ml) i 10,2 μ M (2,3 μ 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 klirensiem 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 podawany 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
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
30 szt.

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25692

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.09.2022