

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klavis, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 50 mg acyklowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: koncentrat białka mleka ze śladami laktozy, sodu laurylosiarczan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka adhezyjna podpoliczkowa.

Białe do lekko żółtych tabletki o średnicy 8 mm, po jednej stronie zaokrąglone i po drugiej stronie płaskie, z wytłoczonym napisem "AL21".

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Klavis jest wskazany w leczeniu nawrotowej opryszczki wargowej u osób dorosłych z prawidłową odpornością i częstymi epizodami opryszczki (patrz punkt 5.1).

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawka jednorazowa. Podanie na dziąsło.

##### *Dorośli*

Produkt leczniczy Klavis 50 mg tabletka adhezyjna podpoliczkowa należy stosować jednorazowo podczas epizodu opryszczki wargowej na okolicę górnych dziąseł.

Produkt leczniczy Klavis należy stosować tak szybko jak wystąpią pierwsze podmiotowe i przedmiotowe objawy prodromalne opryszczki wargowej (patrz punkt 5.1).

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Klavis jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Klavis u dzieci. Brak dostępnych danych.

##### Sposób podawania

##### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Produkt leczniczy Klavis należy zastosować tak szybko jak wystąpią pierwsze podmiotowe i przedmiotowe objawy prodromalne opryszczki wargowej. Tabletkę należy nałożyć suchym palcem bezpośrednio po wyjęciu z blistra. Tabletkę należy przyłożyć do górnego dziąsła tuż nad drugim siekaczem i przytrzymać w miejscu, lekko dociskając nad górną wargę przez 30 sekund, aby zapewnić przyczepność. Dla wygody do górnego dziąsła należy przyłożyć zaokrągloną stronę, ale

można przyłożyć dowolną stronę tabletki. Produkt leczniczy Klivis może być stosowany, jeśli przylgnie do wewnętrznej strony wargi zamiast do dziąsła. Pacjenci cierpiący na suchość w jamie ustnej powinni przed zastosowaniem tabletki wypić szklankę wody w celu nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej i tym samym ułatwić przyleganie tabletki.

Po nałożeniu, produkt leczniczy Klivis pozostaje na miejscu i stopniowo rozpuszcza się w ciągu dnia. Pacjenci mogą normalnie spożywać posiłki i napoje gdy produkt leczniczy Klivis pozostaje w miejscu zastosowania. Nie należy ssać, żuć czy połykać tabletki.

Należy unikać wszelkich sytuacji, które mogłyby utrudniać przyczepność tabletki:

- Dotykane lub naciskanie już umieszczonej tabletki.
- Żucie gumy.
- Mycie zębów w dniu leczenia.

Jeśli produkt leczniczy Klivis nie przylgnie lub odpadnie w ciągu pierwszych 6 godzin, należy natychmiast przywrócić położenie tej samej tabletki. Jeśli nie można przywrócić położenia tej tabletki, należy zastosować nową tabletkę.

W przypadku połknięcia produktu leczniczego Klivis w ciągu pierwszych 6 godzin, pacjent powinien wypić szklankę wody i zastosować nową tabletkę. Tabletkę należy wymienić tylko jeden raz.

Jeśli produkt leczniczy Klivis odpadnie lub zostanie przypadkowo połknięty po 6 godzinach, nie należy wymieniać tabletki.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na acyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Alergia na mleko lub produkty pochodne mleka.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Może wystąpić przypadkowe połknięcie produktu leczniczego Klivis. W przypadku przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Klivis, zaleca się wypicie szklanki wody.

Brak jest doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Klivis u pacjentów z obniżoną odpornością. Nie należy stosować produktu leczniczego Klivis u pacjentów z obniżoną odpornością, ponieważ nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka oporności na acyklowir.

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Klivis zastosowanego po utworzeniu się zmian pęcherzykowych. Dlatego produkt leczniczy Klivis należy stosować tak szybko jak wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy prodromalne.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera białko mleka, które może powodować reakcje alergiczne u osób z ciężką nadwrażliwością lub alergią na białko mleka.

Ten produkt leczniczy zawiera 5,2 mg sodu laurylosiarczanu na tabletkę.

Sodu laurylosiarczan może spowodować miejscowe podrażnienie skóry (takie jak klucie lub palenie) albo nasilenie reakcji skórnej spowodowanej przez inne produktu lecznicze stosowane na ten sam obszar skóry.

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

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Klivis. Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Chociaż stężenie acyklowiru w osoczu po podaniu produktu leczniczego Klivis jest niskie, jakiegokolwiek produkty lecznicze podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu.

Jednakże ze względu na małą dawkę i małą ekspozycję ogólnoustrojową na acyklowir uzyskaną po zastosowaniu produktu leczniczego Klivis, jest mało prawdopodobne, aby interakcje miały znaczenie kliniczne.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Klivis u kobiet w okresie ciąży. Dane dotyczące miejscowego lub ogólnoustrojowego stosowania postaci acyklowiru w okresie ciąży, zebrane po wprowadzeniu do obrotu acyklowiru, nie wykazały zwiększenia liczby wad rozwojowych w porównaniu do ogólnej populacji. Ponadto obserwowane wady rozwojowe nie wykazywały żadnych unikalnych cech ani spójnych wzorców sugerujących wspólną przyczynę. Jednakże obecnie brak jest danych epidemiologicznych pozwalających wykluczyć ryzyko.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w dawkach porównywalnych z dawką terapeutyczną dla ludzi (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Klivis u kobiet w okresie ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają możliwość wystąpienia nieznanego ryzyka.

##### Karmienie piersią

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących ludzi stwierdzono, że acyklowir podawany doustnie przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach (względna dawka dla niemowląt wynosi około 1%). Ponieważ  $C_{max}$  i AUC w osoczu po podaniu tabletki adhezyjnej są około 8-10 razy niższe niż po podaniu doustnym, nie oczekuje się, aby stosowanie produktu leczniczego Klivis podczas karmienia piersią miało wpływ na niemowlę karmione piersią. Ponadto, dostępność z przewodu pokarmowego u niemowlęcia jest również niska.

Mimo, że dawka otrzymana przez niemowlę karmione piersią po zastosowaniu produktu leczniczego Klivis przez matkę może być nieznaczna, stosowanie produktu leczniczego Klivis w okresie karmienia piersią należy rozważyć wyłącznie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają możliwość wystąpienia nieznanego ryzyka.

##### Płodność

Nie ma doświadczenia odnośnie wpływu produktu leczniczego Klivis tabletki adhezyjne podpoliczkowe 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, ruchliwość lub morfologię plemników.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8. Działania niepożądane**

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Klivis opiera się na 1 badaniu klinicznym z udziałem 775 pacjentów, z których 378 otrzymało Klivis. Poniżej wymieniono działania niepożądane według układów i narządów oraz częstości ich występowania: (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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions, ADR) są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

| Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów                                                  | Częstość występowania                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Pacjenci, u których w trakcie badania wystąpiło jakiekolwiek powiązane działanie niepożądane</b>           |                                                    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br>Ból głowy<br>Zawroty głowy                                              | Często<br>Niezbyt często                           |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b><br>Ból w miejscu podania<br>Podrażnienie w miejscu podania | Często<br>Niezbyt często                           |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b><br>Nudności<br>Aftowe zapalenie jamy ustnej<br>Ból dziąseł                  | Niezbyt często<br>Niezbyt często<br>Niezbyt często |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b><br>Rumień                                                         | Niezbyt często                                     |

Podejrzewane miejscowe powiązane działania niepożądane występują niezbyt często ( $< 1\%$ ) i obejmują ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, aftowe zapalenie jamy ustnej i ból dziąseł. Nie doszło do przerwania stosowania produktu leczniczego Klivis z powodu działań niepożądanych.

#### 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**

Po zastosowaniu produktu leczniczego Klivis wchłanianie acyklowiru i ekspozycja ogólnoustrojowa są minimalne. Dlatego ryzyko przedawkowania jest mało prawdopodobne.

## 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 05AB01

#### Mechanizm działania

Acyklowir jest lekiem przeciwwirusowym o wysokiej aktywności *in vitro* przeciwko wirusowi *Herpes simplex* (ang. *Herpes Simplex Virus*, HSV) typu 1 i 2. Hamujące działanie acyklowiru na HSV1 i HSV2 jest wysoce wybiórcze.

Po wnikięciu do komórek zakażonych wirusem opryszczki acyklowir ulega fosforylacji do aktywnego związku trifosforanu acyklowiru. Pierwszy etap tego procesu jest zależny od obecności kodowanej przez HSV kinazy tymidynowej. W komórkach niezakażonych enzym kinaza tymidynowa (ang. *thymidine kinase*, TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie produktu leczniczego na komórki ssaków jest niewielkie. Trifosforan acyklowiru działa jako inhibitor i substrat polimerazy DNA specyficznej dla wirusa opryszczki, zapobiegając dalszej syntezie wirusowego DNA bez wpływu na normalne procesy komórkowe. U pacjentów z prawidłową odpornością zmniejszenie wrażliwości na acyklowir występuje bardzo rzadko.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do randomizowanego badania III fazy z podwójnie ślepą próbą (Klavis 50 mg vs placebo) włączono 775 dorosłych pacjentów (378 w grupie otrzymującej Klavis w porównaniu z 397 w grupie otrzymującej placebo) randomizowanych i leczonych (771 populacji ITT) z co najmniej 4 epizodami opryszczki w poprzednim roku (z czego 68,4% miało  $\geq 5$  epizodów) i objawami prodromalnymi w co najmniej 50% nawracających epizodów, konieczne było rozpoczęcie leczenia tak szybko jak wystąpiły pierwsze podmiotowe i przedmiotowe objawy prodromalne. Wyniki wykazały, że podanie pojedynczej dawki produktu leczniczego Klavis 50 mg tabletka adhezyjna podpoliczkowa, znacząco skraca czas gojenia pierwotnej zmiany pęcherzykowej: mediana czasu trwania wyniosła 5,03 dni w grupie otrzymującej Klavis w porównaniu z 5,95 dni w grupie otrzymującej placebo w populacji ITT ( $p=0,002$ ) i 7,0 dni w porównaniu do 7,6 dnia w populacji mITT ( $n=521$ ,  $p=0,015$ ).

Drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w tabeli poniżej:

|                                                  | 50 mg<br>acyklowiru<br>(N=376) | Placebo<br>(N=395) | Wartość P |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------|
| Zmiany chorobowe o zahamowanym rozwoju: n (%)    | 130 (34,9%)                    | 109 (28,1%)        | 0,0419    |
| Czas trwania epizodu (dni): mediana (95% CI)     | 5,57 (5,03; 6,01)              | 6,38 (5,93; 6,97)  | 0,0033    |
| Uszkodzenia inne niż pierwotne: n (%)            | 39 (10,4%)                     | 62 (15,7%)         | 0,037     |
| Czas trwania objawów (dni): mediana (95% CI)     | 3,57 (3,04; 4,01)              | 4,16 (3,75; 4,89)  | 0,0098    |
| Intensywność objawów (dzień 5): mediana (zakres) | 5,0 (0; 100)                   | 9,0 (0; 100)       | 0,0078    |

W badaniu podstawowym 85% pacjentów zastosowało produkt leczniczy Klavis w ciągu 1 godziny od wystąpienia objawów prodromalnych. Brak danych potwierdzających skuteczność produktu leczniczego Klavis stosowanego po utworzeniu się zmian pęcherzykowych.

W badaniu czas przylegania tabletki był dłuższy niż 6 godzin u 88,5% pacjentów.

Bezpieczeństwo nie różniło się w grupie otrzymującej Klavis w porównaniu z grupą kontrolną.

Zadowolenie pacjentów było znacząco wyższe w grupie otrzymującej Klivis (81,8%) w porównaniu z grupą placebo (72,4%,  $p=0,002$ ).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Klivis w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu opryszczki pospolitej wargowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Biodostępność acyklowiru podawanego doustnie waha się w zakresie od 15 do 30%. Po podaniu acyklowiru w tabletkach 200 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosi  $0,350 \pm 0,100$  mikrogramów/mL, a  $T_{max}$  obserwuje się w czasie od 1 do 3 godzin. Wiązanie z białkami osocza mieści się w zakresie od 9 do 33%. Większość acyklowiru jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Klivis 50 mg tabletka adhezyjna podpoliczkowa w pojedynczej dawce u zdrowych ochotników ( $n=12$ ), średnie  $C_{max}$  acyklowiru w osoczu wynosiło około 28 ng/mL. Wartości  $C_{max}$  i AUC w osoczu były odpowiednio około 10-krotnie i 8-krotnie mniejsze po podaniu produktu leczniczego Klivis 50 mg tabletki podpoliczkowej w porównaniu z doustnym podaniem tabletki 200 mg acyklowiru. Wartości  $C_{max}$  i  $T_{max}$  uzyskane w ślinie wynosiły odpowiednio 440 000 ng/mL i 7 godzin.

Stężenia acyklowiru w ślinie uzyskane u 56 pacjentów w badaniu III fazy są zgodne z wynikami uzyskanymi u zdrowych ochotników.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Acyklowir podany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę w połączeniu z ogólną toksycznością, odwracalny w większości przypadków po odstawieniu acyklowiru. W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir (podawany doustnie) nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

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. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieokreślone.

Badania tolerancji miejscowej (na błonie śluzowej jamy ustnej chomika) nie wykazały żadnej toksyczności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

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

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon  
Hypromeloza  
Koncentrat białka mleka ze śladami laktozy  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

#### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

#### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blistry jednodawkowe OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowych pudełkach, zawierające 1x1 lub 2x1 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 dotyczących usuwania.

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Vectans Pharma  
230 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Francja

### **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**