

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Devir, 400 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 400 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (w postaci laktozy jednowodnej).
Jedna tabletki zawiera 203 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki białe, obustronnie wypukłe, podłużne, o wymiarach 20 mm x 5,9 mm, niepowlekane o jednolitej, gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u osób dorosłych z prawidłową odpornością.

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 należy podawać doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę co 12 godzin. Bez konsultacji z lekarzem produkt leczniczy można stosować maksymalnie przez okres 1 miesiąca, szczególnie w okresie narażenia na czynniki wywołujące nawroty opryszczki u pacjenta (np. zwiększona ekspozycja na światło słoneczne, stres, gorączka). Lekarz może zalecić wydłużenie terapii. W takim przypadku leczenie należy przerywać co 6-12 miesięcy w celu obserwacji ewentualnych zmian w przebiegu choroby.

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 zapewnić odpowiedni poziom nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

W trakcie leczenia należy zapewnić odpowiedni poziom nawodnienia organizmu.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania dożylnego. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 mL/min.) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg acyklowiru dwa razy na dobę, co około 12 godzin. W przypadku konieczności zastosowania mniejszej dawki acyklowiru, należy zastosować inny dostępny produkt leczniczy zawierający acyklowir jako substancję czynną o odpowiedniej mocy i postaci.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirens kreatyniny mniejszym niż 10 mL/min., o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, 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 należy stosować produktu leczniczego przez osoby z obniżoną odpornością (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażone wirusem HIV). 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.

Pacjenci, u których wystąpiła opryszczka w czasie profilaktycznego przyjmowania produktu leczniczego powinni zwrócić się do lekarza.

W przypadku zauważenia częstszych (> 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 acyklowiru. W tych przypadkach o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

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

Produkt leczniczy Devir zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od 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, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Inne leki podawane jednocześnie, które też są wydalane w ten sposób, mogą zwiększać stężenie acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna w wyniku działania takiego mechanizmu zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężenia acyklowiru w osoczu i nieaktywnego metabolitu, mykofenolatu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, obserwowano podczas jednoczesnego podawania tych leków. Jednakże 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 leczniczy może być stosowany tylko po wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Ciąża

W rejestrze ciąż u kobiet narażonych na jakąkolwiek postać acyklowiru 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 wówczas, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę, stężenie acyklowiru w mleku ludzkim 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 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.

W standardowych badaniach przeprowadzonych na dwóch pokoleniach myszy, acyklowir nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych acyklowiru.

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.

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 z nadwrażliwości na światło).

Niezbyt często: pokrzywka, przyspieszone, rozproszone wypadanie włosów. Przyspieszone, rozproszone wypadanie włosów jest kojarzone z różnorodnymi procesami chorobowymi oraz stosowaniem wielu leków, przez co powiązanie występowania tego zaburzenia z przyjmowaniem acyklowiru jest wątpliwe.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność 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 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

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 7 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 niecyklicznym syntetycznym analogiem naturalnego nukleozydu - guanozyny. Aktywowany jest w procesie monofosforylacji przez indukowaną wirusem kinazę tymidyny. Powinowactwo acyklowiru do kinazy tymidyny wytwarzanej w prawidłowych komórkach jest około 200 razy mniejsze niż powinowactwo do kinazy tymidyny indukowanej przez wirusa opryszczki zwykłej. To selektywne powinowactwo powoduje, że aktywacja acyklowiru i jego nagromadzenie następuje w komórkach zainfekowanych wirusem. Po monofosforylacji następują 2 kolejne fosforylacje acyklowiru do trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru działa jako substrat i selektywny inhibitor wirusowej, a nie komórkowej polimerazy DNA. Przyłącza się do polimerazy HSV DNA konkurencyjnie z guanozyną, wbudowuje się do DNA wirusowego, zapobiegając tym samym dalszemu wydłużaniu łańcucha.

Działa na wirusy opryszczki (HSV-1 i HSV-2), ospy wietrznej i półpaśca (VZV); słabiej działa na wirusy mononukleozy zakaźnej Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir jest tylko częściowo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Biodostępność acyklowiru wynosi w przybliżeniu 10% - 20%. Acyklowir łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych takich jak tkanka mózgowa, nerki, ślina, płuca, śledziona, wątroba, mięśnie, przewód moczowy, błona śluzowa pochwy i wydzieliny pochwy, płyn mózgowo-rdzeniowy czy opryszczkowy płyn pęcherzykowy. Podawany doustnie w dawce 200 mg lub 800 mg co 4 godziny, osiąga w stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne wynoszące odpowiednio 0,83 i 1,61 mikrogramów/mL; średnie stężenie minimalne (między dwiema kolejnymi dawkami) wynosi odpowiednio: 0,4 i 0,6 mikrogramów/mL.

Wrażliwość *in vitro* wirusów opryszczki na acyklowir zależy od konkretnego zastosowanego testu, rodzaju zastosowanej hodowli komórkowej i laboratorium wykonującego badanie. Stężenie acyklowiru wymagane do zahamowania replikacji wirusa o 50% (ID50) acyklowiru dla wirusów opryszczki pospolitej 1 wynosi od 0,2 mikrogramów/mL do 5,9-13,5 mikrogramów/mL, a dla wirusów opryszczki pospolitej 2 od 0,01 do 9,9 mikrogramów/mL. ID50 przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca waha się od 0,17 do 3,98 mikrogramów/mL. U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. Większość leku wydalana jest przez nerki w postaci niezmienionej. Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, wydalana z moczem i stanowiąca do 14% podanej dawki. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na udział wydzielania kanalikowego i przesączania kłębuszkowego w wydalaniu leku przez nerki.

Podanie 1 g probenecydu 60 minut przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a pole pod krzywą stężenia leku w osoczu zwiększa o 40%.

Farmakokinetyka acyklowiru u dzieci jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg masy ciała podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg masy ciała podano 500 mg/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych średnie stężenia maksymalne i minimalne. U noworodków i niemowląt do 3 miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg masy ciała podawanych co 8 godz.

w jednogodzinym wlewie dożylnym, średnie stężenie maksymalne wynosiło 61,2 mikromol/L (13,8 mikrogramów/mL), a średnie stężenie minimalne – 10,1 mikromol/L (2,3 mikrogramów/mL). Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensiem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania leku w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (anuria) średni okres półtrwania leku w osoczu wynosi 19,5 godziny. Średni okres półtrwania podczas hemodializy wynosi 5,7 godziny. Stężenie leku podczas dializy zmniejsza się o około 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.

Badania nie wykazały widocznych zmian parametrów farmakokinetycznych acyklowiru lub zydowudyny w przypadku jednoczesnego podawania obydwu leków pacjentom zakażonym HIV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały właściwości mutagennych acyklowiru, które mogłyby stanowić zagrożenie genetyczne dla człowieka. Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru. Acyklowir podawany szczurom i psom w dawkach znacznie większych niż dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, przemijający w większości przypadków po odstawieniu leku. W badaniach na myszach acyklowir podawany doustnie nie wykazywał wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność u kobiet. Nie wykazano znaczącego wpływu acyklowiru, podawanego doustnie, na liczbę, morfologię i ruchliwość ludzkich plemników.

W badaniach po podaniu doustnym wartości LD₅₀ były większe niż 10 000 mg/kg u samców myszy i większe niż 20 000 mg/kg u samic myszy.

Dane przedkliniczne na temat bezpieczeństwa stosowania acyklowiru w ciąży umieszczone zostały w punkcie 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
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 PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 25 tabletek.

6.6 Specjalne 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

Fortis Pharmaceuticals Sp. z o.o.

ul. Adama Mickiewicza 29

40-085 Katowice

Tel.: +48 786 280 118

{logo podmiotu odpowiedzialnego}

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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