

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciclovir Accord, 200 mg, tabletki
Aciclovir Accord, 400 mg, tabletki
Aciclovir Accord, 800 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg acyklowiru.
Każda tabletka zawiera 400 mg acyklowiru.
Każda tabletka zawiera 800 mg acyklowiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Aciclovir Accord, 200 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „LG1” z jednej strony i gładkie z drugiej.

Aciclovir Accord, 400 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „LG” powyżej i „2” poniżej linii podziału z jednej strony i gładkie z drugiej.

Aciclovir Accord, 800 mg: Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczonym napisem „LG” i „3” po obu stronach linii podziału z jednej strony i gładkie z drugiej.

Aciclovir Accord, 400 mg i 800 mg: Linia podziału ma jedynie ułatwić przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aciclovir Accord, 200 mg i 400 mg, tabletki

Acyklowir jest wskazany w leczeniu zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (łac. *Herpes simplex*), w tym pierwotnego i nawracającego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych (z wyjątkiem zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u noworodków i ciężkich zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci z obniżoną odpornością).

Acyklowir jest wskazany w hamowaniu nawracających zakażeń (zapobieganiu nawrotom) wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością.

Acyklowir jest wskazany w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością.

Acyklowir jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej (łac. *Varicella-Zoster*) i półpaśca (łac. *Herpes zoster*).

Aciclovir Accord, 800 mg, tabletki

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus półpaśca (łac. *Herpes zoster*) i ospy wietrznej (łac. *Varicella-*

Zoster).

Profilaktyka półpaśca i ospy wietrznej u osób ze znacznie zmniejszoną odpornością.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ WIRUS OPRYSZCZKI POSPOLITEJ

- **Dorośli**

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 200 mg acyklowiru, 5 razy na dobę w odstępach około 4 godzin, pomijając dawkę nocną. Leczenie należy zwykle kontynuować przez 5 dni, ale w przypadku ciężkich zakażeń leczenie można przedłużyć.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego dawkę można podwoić do 400 mg; można też rozważyć podanie dożylne.

Aby osiągnąć jak najlepszy wynik leczenia, acyklowir należy zastosować jak najszybciej po wystąpieniu objawów.

- **Dzieci i młodzież**

W leczeniu zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci w wieku 2 lat i starszych należy podawać dawki jak dla dorosłych, a niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 2 lat należy podawać dawki odpowiadające połowie dawek dla dorosłych.

W leczeniu zakażeń wirusem opryszczki u noworodków zaleca się podawanie acyklowiru dożylnie.

- **Osoby w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i dlatego należy dostosować dawkę (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność stosując acyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia.

Podczas leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania acyklowiru w infuzji dożylnej. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 200 mg acyklowiru podawanego dwa razy na dobę.

HAMOWANIE ZAKAŻEŃ OPRYSZCZKI POSPOLITEJ U PACJENTÓW Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

- **Dorośli**

W celu zahamowania zakażenia wirusem opryszczki pospolitej u osób z prawidłową odpornością należy przyjmować acyklowir w dawce 200 mg w odstępach co 6 godzin.

U wielu pacjentów wystarczające jest podawanie 400 mg acyklowiru dwa razy na dobę.

Skuteczne może być stopniowe podawanie acyklowiru w dawce do 200 mg w odstępach co 8 godzin lub dwa razy na dobę.

U niektórych pacjentów nawet po podaniu całkowitej dawki dobowej acyklowiru wynoszącej 800 mg może wystąpić zaostrzenie zakażenia.

Podawanie leku należy przerywać regularnie, co 6 do 12 miesięcy, w celu obserwacji ewentualnych zmian w prawidłowym rozwoju choroby.

- **Dzieci i młodzież**

Brak szczegółowych danych na temat hamowania zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci z prawidłową odpornością.

- **Osoby w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i dlatego należy dostosować dawkę (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność stosując acyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia.

Podczas zapobiegania zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania acyklowiru dożylnie. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 200 mg acyklowiru podawanego dwa razy na dobę.

ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM WYWOŁANYM PRZEZ WIRUS OPRYSZCZKI POSPOLITEJ U PACJENTÓW ZE ZMNIEJSZONĄ ODPORNOŚCIĄ

- **Dorośli**

Zazwyczaj stosowana dawka w zapobieganiu zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością wynosi 200 mg leku Aciclovir Accord w odstępach co 6 godzin.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego dawkę acyklowiru można podwoić do 400 mg; można też rozważyć podanie dożylnie.

Czas leczenia zapobiegawczego zależy od długości okresu ryzyka.

- **Dzieci i młodzież**

W zapobieganiu zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u dzieci w wieku 2 lat i starszych ze zmniejszoną odpornością należy podawać dawki jak dla dorosłych. Niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 2 lat należy podawać dawki odpowiadające połowie dawek dla dorosłych.

- **Osoby w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i dlatego należy dostosować dawkę (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność stosując acyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia.

W zapobieganiu zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania acyklowiru dożylnie. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 200 mg acyklowiru podawanego dwa razy na dobę.

LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ WIRUS PÓŁPAŚCA I OSPY WIETRZNEJ

- **Dorośli**

Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu ospy wietrznej i półpaśca wynosi 800 mg, 5 razy na dobę w odstępach około 4 godzin, pomijając dawkę nocną. Leczenie należy zwykle kontynuować przez 7 dni.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego można rozważyć podanie dożylnie.

Aby osiągnąć jak najlepszy wynik leczenia, acyklowir należy zastosować jak najszybciej po wystąpieniu objawów.

- **Dzieci i młodzież**

Leczenie zakażeń wirusem ospy wietrznej u dzieci:

6 lat i więcej	800 mg acyklowiru co 6 godzin
2 do < 6 lat	400 mg acyklowiru co 6 godzin
poniżej 2 lat	200 mg acyklowiru co 6 godzin

Dawkę można też określić dokładniej podając 20 mg/kg masy ciała, do maksymalnej dawki 800 mg co 6 godzin. Leczenie należy kontynuować przez 5 dni.

Pacjenci, którzy mają trudności z połknięciem tabletek, mogą rozpuścić je w minimum 50 ml wody, którą należy wymieszać przed wypiciem.

Brak szczegółowych danych na temat leczenia półpaśca u dzieci z prawidłową odpornością.

W leczeniu zakażenia wirusem opryszczki u noworodków zaleca się dożylnie podanie acyklowiru.

- **Osoby w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i dlatego należy dostosować dawkę (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność stosując acyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia.

W leczeniu ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 800 mg acyklowiru podawanego dwa razy na dobę, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10 do

25 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 800 mg acyklowiru podawanego w odstępach co 8 godzin.

LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ WIRUS PÓŁPAŚCA I OSPY WIETRZNEJ U OSÓB ZE ZNACZNIE ZMNIEJSZONĄ ODPORNOŚCIĄ

• Dorosli

Podczas leczenia pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością acyklowir należy podawać w dawce 800 mg w odstępach co 6 godzin.

Pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego powinni zwykle otrzymywać acyklowir dożylnie przez okres do 1 miesiąca przed przeszczepieniem.

W badaniach klinicznych czas leczenia pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego wynosił 6 miesięcy (od 1 do 7 miesięcy po przeszczepieniu). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaawansowanym stadium HIV leczenie trwało 12 miesięcy, ale dłuższe leczenie prawdopodobnie miałoby pozytywny wpływ na takich pacjentów.

• Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące leczenia dzieci ze znacznie zmniejszoną odpornością wskazują, że dzieci w wieku powyżej 2 lat mogą otrzymywać taką samą dawkę jak pacjenci dorośli.

• Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek i dlatego należy dostosować dawkę (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

• Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując acyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia.

W leczeniu ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 800 mg acyklowiru podawanego dwa razy na dobę, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10 do 25 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do 800 mg acyklowiru podawanego w odstępach co 8 godzin.

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

Ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów otrzymujących doustnie duże dawki acyklowiru.

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

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

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, dlatego dawkę leku u osób z niewydolnością nerek należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę

zaburzenia czynności nerek, dlatego w tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z niewydolnością nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i z tego względu obie te grupy należy uważnie obserwować. Zgłaszane dotąd objawy zwykle ustępowały po przerwaniu podawania leku (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe podawanie acyklowiru lub powtarzane cykle leczenia u pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością, mogą spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir, niereagujących na dalsze leczenie (patrz punkt 5.1).

W przypadku długotrwałego leczenia wskazane jest wykonanie morfologii krwi oraz kontrola czynności wątroby i nerek.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Jakikolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać 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 zmiany 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.

Acyklowir może zmniejszać stężenie walproinianu sodu i fenytoiny w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści ze stosowania leku u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu produktów zawierających acyklowir udokumentowano przypadki stosowania acyklowiru przez kobiety w ciąży i stwierdzono występowanie zaburzeń. Wyniki tych badań nie wykazały jednak zwiększenia liczby wad u dzieci urodzonych przez kobiety, które stosowały acyklowir, w porównaniu do ogólnej populacji. Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy występowaniem wad u dzieci, a stosowaniem acyklowiru przez matki w czasie ciąży.

W uznanych międzynarodowych badaniach 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.

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet.

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 leku mierzonego w osoczu. Takie stężenie acyklowiru w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie leku przez niemowlę w dawce dobowej do

0,3 mg/kg masy ciała, dlatego kobietom karmiącym piersią należy podawać lek wyłącznie z uzasadnionych przypadkach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę jego stan kliniczny i profil działań niepożądanych acyklowiru. Nie przeprowadzono badań wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie można przewidzieć szkodliwego wpływu na wykonywanie tych czynności na podstawie właściwości farmakologicznych substancji czynnej.

4.8 Działania niepożądane

Kategorie częstości występowania przypisane określonym poniżej działaniom niepożądanym służą wyłącznie celom orientacyjnym, ponieważ nie są dostępne dane do obliczenia częstości występowania większości działań niepożądanych. Ponadto częstość występowania działań niepożądanych może się różnić w zależności od wskazania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości 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 ($< 1/10\ 000$).

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, ataksja, zaburzenia mowy, omamy, objawy psychiatryczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe objawy są zwykle przemijające i występowały głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi czynnikami predysponującymi (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 zwiększanie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Niezbyt często: pokrzywka, przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów.

Ponieważ przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów może być związane z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, jego związek z działaniem 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.

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

Po przedawkowaniu dożylniej postaci acyklowiru obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego w surowicy i następnie niewydolności nerek. W związku z przedawkowaniem zgłaszano objawy neurologiczne, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, napady drgawek i śpiączkę.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AB01

Mechanizm działania

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który w warunkach *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie się wirusów typu herpes, w tym *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2, wirusa *Varicella zoster* (VZV), wirusa Epsteina-Barr (EBV), a także wirusa cytomegalii (CMV). W hodowlach komórkowych acyklowir wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe na wirusa HSV-1, a następnie (wg malejącej aktywności) na wirusa HSV-2, VZV, EBV oraz CMV.

Hamujące działanie acyklowiru na wirusy HSV-1, HSV-2, VZV i EBV jest wysoce wybiórcze. Acyklowir nie stanowi substratu enzymu kinazy tymidynowej (TK) w zdrowych, niezakażonych komórkach, dlatego jego toksyczność w odniesieniu do komórek ssaków jako gospodarzy jest niewielka,

jednak TK kodowana przez HSV, VZV i EBV konwertuje acyklowir do monofosforanu acyklowiru, analogu nukleozydu, który w dalszej kolejności podlega przekształceniu do difosforanu, a następnie trifosforanu wskutek działania enzymów komórkowych. Trifosforan acyklowiru stanowi substrat wirusowej polimerazy DNA. Jest przez nią wbudowywany w wirusowe DNA i hamuje jego replikację, wskutek czego powoduje przerwanie syntezy łańcucha DNA.

Właściwości farmakodynamiczne

Długotrwałe podawanie acyklowiru lub powtarzane cykle leczenia w przypadku pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością mogą spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir. Większość wyizolowanych szczepów o zmniejszonej wrażliwości wykazuje względny niedobór TK, jednak opisano także szczepy ze zmienioną wirusową TK lub polimerazą DNA. W badaniach *in vitro* wykazano również możliwość powstania szczepów HSV o zmniejszonej wrażliwości. Nie jest znana zależność pomiędzy określoną *in vitro* wrażliwością wirusa HSV na acyklowir, a kliniczną reakcją na leczenie acyklowirem.

Należy ostrzec wszystkich pacjentów, aby unikali możliwego przeniesienia wirusa, zwłaszcza jeśli obecne są czynne zmiany chorobowe.

Badania wykazały, że wczesne leczenie bólu przy półpaścu ma korzystny wpływ i zmniejsza częstość występowania neuralgii popółpaścowej. Odpowiednie badania wykazały, że doustne podawanie acyklowiru w połączeniu z terapią przeciwretrowirusową (zwykle doustnym retrowirem) zmniejsza śmiertelność u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV.

Dalsze badania u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego wykazały, że po 1 miesiącu leczenia acyklowirem w postaci dożylniej obserwowano zmniejszoną częstość występowania i opóźniony początek zakażenia CMV. Śmiertelność i częstość występowania wiremii u tych pacjentów również uległa zmniejszeniu po 6 miesiącach ciągłego leczenia acyklowirem w postaci tabletek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acyklowir jest tylko częściowo wchłaniany z jelit. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 10-20%.

Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) po podaniu dawki 200 mg w postaci zawiesiny doustnej lub tabletki osiągnięte jest po około 1,6 godzinie i wynosi 0,4 µg/ml. Przy doustnych dawkach 200 mg podawanych co 4 godziny średnie maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{ssmax}) osiąga 0,7 µg/ml (3,1 µmol). Nieproporcjonalne zwiększenie C_{ssmax} zaobserwowano po podaniu dawek 400 mg i 800 mg co 4 godziny, osiągając wartości 1,2 i 1,8 µg/ml (5,3 i 8 µmol).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosząca 26 l wskazuje, że acyklowir ulega dystrybucji w TBW (całkowita woda organizmu). Wartości pozornej objętości dystrybucji po podaniu doustnym (V_d/F) wahały się od 2,3 do 17,8 l/kg. Ponieważ acyklowir wiąże się w niewielkim stopniu z białkami osocza (od 9 do 33%), nie przewiduje się wystąpienia interakcji związanych z wypieraniem acyklowiru przez inne leki z miejsc wiązania. Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 50% stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

Metabolizm

Acyklowir w większości jest wydalany przez nerki w niezmienionej postaci. Jedynym znanym metabolitem wydalanym z moczem jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, stanowiąca 10-15% dawki wydalonej z moczem.

Eliminacja

Po dawce 200 mg średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na acyklowir ($AUC_{0-\infty}$) mieści się w zakresie od 1,9 do 2,2 µg*hr/ml. Wykazano, że końcowy okres półtrwania acyklowiru w osoczu po podaniu doustnym u dorosłych wynosi od 2,8 do 4,1 godziny. Klirens nerkowy acyklowiru ($CL_R = 14,3$ l/h) jest znacznie większy niż klirens kreatyniny, co pokazuje, że wydzielanie kanalikowe, obok filtracji

klębuszkowej, przyczynia się również do eliminacji produktu przez nerki. Okres półtrwania i całkowity klirens acyklowiru zależą od czynności nerek. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawkowania.

U noworodków i niemowląt (w wieku 0-3 miesięcy) leczonych acyklowirem w dawce 10 mg/kg mc. okres półtrwania w osoczu wynosił 3,8 godziny.

Osoby w podeszłym wieku

Całkowity klirens u osób w podeszłym wieku zmniejsza się wraz z wiekiem, co jest związane ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, chociaż zmiana okresu półtrwania w fazie eliminacji acyklowiru w osoczu jest niewielka.

Zaburzenia czynności nerek

Średni okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wynosił 19,5 godziny. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosił 5,7 godziny. Podczas dializy stężenie acyklowiru w osoczu zmniejszyło się o około 60%.

Pacjenci z wirusem HIV

Badania kliniczne nie wykazały żadnych zmian w farmakokinetyce acyklowiru ani farmakokinetyce zydowudyny po jednoczesnym podaniu pacjentom zakażonym wirusem HIV.

Badania kliniczne

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet, zarówno w postaci doustnej, jak i w postaci wlewu dożylnego. W badaniu klinicznym z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników, przyjmujących doustnie acyklowir w dawce do 1 g na dobę przez okres do sześciu miesięcy nie stwierdzono, aby acyklowir miał znaczący wpływ na liczbę plemników, morfologię lub ruchliwość plemników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Wyniki licznych badań dotyczących mutagenności przeprowadzanych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują na małe prawdopodobieństwo tego, że acyklowir stanowi jakiekolwiek zagrożenie genetyczne dla człowieka.

Rakotwórczość

W długookresowych badaniach na szczurach i na myszach nie stwierdzono, aby acyklowir wywierał działanie rakotwórcze.

Wpływ na płodność

Acyklowir podany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, mijający w większości przypadków po odstawieniu leku. W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

Działanie teratogenne

Ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru, w uznanych międzynarodowo standardowych testach, nie powodowało działania embriotoksycznego ani teratogenne u królików, szczurów i myszy.

W badaniach niestandardowych na szczurach występowanie wad płodów odnotowano jedynie po podaniu podskórnym acyklowiru w tak dużych dawkach, że były toksyczne dla matek. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K25
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 leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

200 mg: 25 i 30 tabletek w blistrze;

400 mg: 25, 28, 30, 35 i 60 tabletek w blistrze;

800 mg: 25, 30 i 35 tabletek w blistrze.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

200 mg: Pozwolenie nr

400 mg: Pozwolenie nr

800 mg: 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