

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aciclovir Agila przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Aciclovir 250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera jako substancję czynną acyklowir, który należy do grupy leków zwanych lekami przeciwwirusowymi. Jego mechanizm działania polega na zabijaniu wirusów lub hamowaniu ich namnażania się.

Acyklowir jest wskazany do stosowania:

- *W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa opryszczki pospolitej u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz w leczeniu początkowych stadiów nasilonych postaci opryszczki narządów płciowych u pacjentów bez upośledzenia odporności.*

Wirus opryszczki pospolitej (oznaczany skrótem HSV od angielskiej nazwy *herpes simplex virus*) przenosi się drogą kontaktową, gdyż znajduje się w dużych ilościach w ślinie, łzach, wydzielinach narządów płciowych i innych wydzielinach. Zdecydowanie najczęściej do zarażenia się wirusem dochodzi w wyniku pocałowania przez osobę zakażoną. U osób bez upośledzenia odporności ryzyko zarażenia się wirusem opryszczki pospolitej w wyniku kontaktu ze skażonymi tym wirusem wydzielinami może sięgać nawet 80%. Wyróżnia się trzy rodzaje epizodów chorobowych w przebiegu zakażenia wirusem opryszczki pospolitej:

1. Epizod pierwotny — w przebiegu którego okres inkubacji (wylęgania się) wynosi od 5 do 15 dni. Zakażenie to może przebiegać bez objawów klinicznych.
2. Reaktywacja zakażenia — czyli niejako „przebudzenie się” wirusa, który dotychczas znajdował się w organizmie człowieka w stanie uśpienia.
3. Epizod pierwszorazowy — zakażenie (przebiegające z objawami klinicznymi lub bez nich) w okolicy ciała, w której nigdy wcześniej tego wirusa u danego pacjenta nie było — bez względu na to, czy źródło wirusa jest egzogenne (czyli że wirus ten pochodzi z zewnątrz), czy endogenne (czyli że wirus znalazł się w tej okolicy ciała wyniku przeniesienia go z innej okolicy ciała).

Często dochodzi do tzw. autoinokulacji, czyli samozakażenia — przeniesienia wirusa z jednej okolicy ciała do innej, szczególnie poprzez drapanie. Kiedyś sądzono, że typ 1 wirusa opryszczki pospolitej, czyli wirus HSV-1, wywołuje zakażenia powyżej pasa, a typ 2 wirusa (HSV-2) — poniżej pasa. Okazuje się jednak, że 40% izolatów klinicznych ze zmian chorobowych w obrębie narządów płciowych stanowią wirusy HSV-1, a 5% szczepów izolowanych z okolicy twarzy to wirusy HSV-2. U podłoża niespójności tych danych leży seks oralny.

Opryszczka narządów płciowych zaliczana jest do chorób przenoszonych drogą płciową. Może ona rozwijać się w skórze lub błonach śluzowych zarówno okolicy ust, jak i okolicy narządów płciowych. Wywołuje ją wirus opryszczki pospolitej (HSV), który może przenosić się przez wydzieliny jamy ustnej lub genitaliów podczas kontaktu seksualnego. W przebiegu opryszczki na skórze (warg, narządów płciowych i okolicy okołoodbytniczej) pojawiają się nadżerki, pęcherzyki lub zmiany mające postać wysypki, którym może towarzyszyć ból samoistny lub bolesność przy dotyku.

- *W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, u których należy spodziewać się ciężkiego przebiegu zakażenia.*

Pierwotna ospa wietrzna to choroba endemiczna. Przypadki ospy wietrznej, choć mogą występować w dowolnym miesiącu roku, to — podobnie jak inne ostre choroby wirusowe przenoszone drogą kropelkową (np. odra czy różyczka) — najczęściej obserwowane są w zimie i wczesną wiosną. Tego rodzaju sezonowość odróżnia wirusa ospy wietrznej i półpaśca od enterowirusów i jest argumentem

wskazującym na to, że wirus ten przenosi się głównie drogą kropelkową. Półpasiec z kolei występuje sporadycznie i nie cechuje się sezonowością. Ospa wietrzna to typowa choroba wieku dziecięcego ze szczytem zachorowań między 4. a 10. rokiem życia. Podobnie jak różyczka niezbyt często występuje ona u dzieci w wieku przedszkolnym. Ospa wietrzna to choroba wysoce zaraźliwa — w przypadku bliskiego kontaktu z osobą chorą prawdopodobieństwo zarażenia się sięga 90%. Choć u większości osób do zakażenia dochodzi przed osiągnięciem wieku dorosłego, to 10% populacji młodych dorosłych nadal wykazuje podatność na zakażenie. Ten wzorzec zakażenia nie jest jednak uniwersalny, gdyż np. na obszarach wiejskich Indii na ospę wietrzną chorują głównie dorośli, a średnia wieku w momencie zakażenia wynosi 23,4 roku. Wysunięto sugestię, iż może to być spowodowane interferencją innych wirusów powodujących zakażenia dróg oddechowych, na które dzieci narażone są we wczesnych latach swojego życia.

- *W leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu.*

Zapalenie mózgu często poprzedza pojawienie się nieswoistego zespołu objawów prodromalnych (czyli zwiastunowych) obejmującego bóle głowy, stan podgorączkowy, dreszcze, ogólne złe samopoczucie, brak apetytu, wymioty i ból brzucha. Żaden z tych objawów nie jest swoisty, a wszystkie one występują też w wielu innych chorobach zakaźnych.

- *W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa opryszczki pospolitej u noworodków i u niemowląt w wieku do 3 miesięcy.*

Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej to jedna z najczęściej występujących na świecie wirusowych chorób przenoszonych drogą płciową. Pierwszorazowe zakażenie u kobiety ciężarnej może mieć ciężki przebieg i wiązać się z przeniesieniem wirusa na płód lub noworodka.

Ponieważ częstość występowania tej choroby przenoszonej drogą płciową stale rośnie, a do zakażenia wirusem opryszczki pospolitej najczęściej dochodzi u kobiet w wieku rozrodczym, ryzyko przeniesienia wirusa z organizmu matki na organizm płodu lub noworodka stało się istotnym zagrożeniem zdrowotnym dzisiejszych czasów.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających ze leczenia

Ponieważ lek ten rejestrowany jest w procedurze uproszczonej, nie przeprowadzono żadnych badań, a przedłożono jedynie dane pochodzące ze źródeł publikowanych.

Zakażenia wywołane przez wirusa opryszczki pospolitej u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono wielośrodkowe badanie kliniczne, w ramach którego acyklowir w postaci zastrzyków, w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała, podawany był co 8 godzin (750 mg/m²/dobę) przez 7 dni 98 pacjentom z upośledzoną odpornością (73 dorosłym i 25 dzieciom) i zlokalizowanymi zakażeniami jamy ustnej i twarzy, przełyku, narządów płciowych oraz innych okolic ciała. Acyklowir podawany we wstrzyknięciach prowadził do zmniejszenia wydzielania wirusa i złagodzenia dolegliwości bólowych oraz pobudzał gojenie się zmian chorobowych.

Pierwszorazowe epizody opryszczki narządów płciowych: W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo łącznie 58 pacjentów z pierwszorazowym epizodem opryszczki narządów płciowych otrzymywało acyklowir w dawce 5 mg/kg masy ciała albo placebo — co 8 godzin przez 5 dni. Stwierdzono, że stosowanie acyklowiru prowadziło do skrócenia okresu wydzielania wirusa, ograniczenia pojawiania się nowych zmian chorobowych, skrócenia okresu obecności pęcherzyków na skórze i pobudzenia procesów gojenia się zmian chorobowych.

Opryszczkowe zapalenie mózgu: Przeprowadzono badanie kliniczne, w którym 62 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 79 lat z rozpoznaniem opryszczkowego zapalenia mózgu potwierdzonym w badaniu histopatologicznym otrzymywało przez 10 dni w postaci zastrzyków acyklowir (w dawce 10 mg/kg co 8 godzin) albo widarabinę (w dawce 15 mg/kg/dobę). Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania zmarli (bez względu na przyczynę), wyniósł 25% w grupie otrzymującej acyklowir i 59%

w grupie otrzymującej widarabinę. Odsetek pacjentów funkcjonujących całkowicie normalnie bądź borykających się jedynie z łagodnymi powikłaniami zapalenia mózgu (np. ze skróconym okresem skupienia uwagi) wyniósł natomiast 32% w grupie otrzymującej acyklowir i 12% w grupie otrzymującej widarabinę.

Zakażenia wywołane przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono wielośrodkowe badanie kliniczne, w ramach którego acyklowir w postaci zastrzyków, w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała, podawany był co 8 godzin przez 7 dni pacjentom z upośledzoną odpornością, u których rozwinął się półpasiec. Łącznie w badaniu tym ocenie poddano 94 pacjentów (z czego 52 otrzymywało acyklowir w postaci zastrzyków, a 42 – placebo). W badaniu tym wykazano przewagę acyklowiru nad placebo, o której świadczyło uzyskane ograniczenie rozprzestrzeniania się procesu chorobowego w obrębie skóry i narządów wewnętrznych.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Omawiany lek ma postać proszku do sporządzania roztworu przeznaczonego do podawania w zastrzykach dożylnych i pod względem składu i sposobu podawania jest prawie identyczny z produktem referencyjnym. Omawiany lek wykazuje zatem taką samą skuteczność i takie samo bezpieczeństwo stosowania co produkt referencyjny.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zaburzenia w składzie krwi	U pacjentów otrzymujących acyklowir we wlewie dożylnym może sporadycznie dochodzić do gwałtownego wzrostu poziomu mocznika we krwi i poziomu kreatyniny w surowicy. Uważa się, że efekt ten uzależniony jest od gwałtowności zwiększania się poziomu acyklowiru we krwi oraz ze stanem nawodnienia pacjenta.	Aby uniknąć pojawienia się tego efektu, lek nie powinien być podawany w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (czyli tzw. bolusa), a w postaci powolnego wlewu dożylnego podawanego trwającego godzinę. Należy ponadto utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjenta. W trakcie leczenia acyklowirem należy rozważyć kontrolowanie morfologii krwi obwodowej.
Reakcje nadwrażliwości	Stosowanie acyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na acyklowir lub walacyklowir bądź na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Reakcje nadwrażliwości mogą objawiać się zmianami skórnymi, w tym zmianami skórnymi o cechach nadwrażliwości na światło, pokrzywką, świądem, gorączką oraz, rzadko, dusznością, obrzękiem naczyń ruchomym i anafilaksją.	Należy rozważyć monitorowanie stanu pacjenta w okresie stosowania omawianego leku pod kątem wczesnych objawów nadwrażliwości.

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>Kiedy podczas podawania acyklowiru we wlewie dożylnym doszło do przypadkowego wynaczynienia się leku (wycieknięcia z żyły do otaczających tkanek), obserwowano wówczas nasilone miejscowe reakcje zapalne, które w części przypadków prowadziły do martwicy skóry.</p>	
<p>Toksyczny wpływ na nerki związany z odwodnieniem (Nefrotoksyczność związana z odwodnieniem)</p>	<p>Acyklowir usuwany jest z organizmu przez nerki, w związku z czym u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania, aby nie dopuścić do kumulowania się acyklowiru w organizmie. U pacjentów otrzymujących acyklowir w wyższych dawkach (np. z powodu opryszczkowego zapalenia mózgu) należy zachować szczególną dbałość o czynność nerek, szczególnie w przypadku pacjentów odwodnionych i pacjentów z nawet nieznacznie zaburzoną czynnością nerek. Zaburzenia czynności nerek rozwijające się w trakcie leczenia acyklowirem podawanym we wlewie dożylnym zwykle szybko ustępują po nawodnieniu pacjenta i/lub obniżeniu dawkowania acyklowiru bądź jego całkowitym odstawieniu.</p> <p>W wyjątkowych przypadkach może jednak nastąpić progresja do ostrej niewydolności nerek.</p>	<p>U pacjentów otrzymujących acyklowir dożylnie lub duże dawki acyklowiru doustnie należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia. Ponieważ stężenie leku w moczu osiąga wartości maksymalne w pierwszych kilku godzinach od podania wlewu dożylnego, należy zwrócić szczególną uwagę na utrzymanie diurezy (ilości wydalanego moczu) na odpowiednio wysokim poziomie w tym właśnie okresie. Dawki podawane drogą dożylną należy podawać we wlewie trwającym godzinę, aby nie dopuścić do wytrącania się acyklowiru w nerkach; należy unikać podawania acyklowiru w szybkich wstrzyknięciach dożylnych, czyli w tzw. bolusach.</p>
<p>Nefrotoksyczność związana ze stosowaniem leków wpływających na inne aspekty fizjologii nerek (np. cyklosporyny, takrolimusu)</p>	<p>Acyklowir wydalany jest z organizmu głównie w postaci niezmienionej z moczem w mechanizmie aktywnego wydzielania do cewek nerkowych. Wszelkie inne leki podawane w tym czasie leki, które współzawodniczą o ten mechanizm eliminacji, mogą powodować zwiększenie poziomu</p>	<p>Ciągłe monitorowanie stanu pacjenta pod kątem ewentualnych zaburzeń czynności nerek oraz rozważenie leczenia opartego na indywidualnej ocenie bilansu korzyści i zagrożeń.</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>acyklowiru w osoczu.</p> <p>U pacjentów otrzymujących dożylnie acyklowir konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania jakiegokolwiek leku współzawodniczącego z acyklowirem o mechanizm eliminacji, gdyż istnieje ryzyko wzrostu poziomu w osoczu jednego lub obu tych leków bądź ich metabolitów. Kiedy acyklowir był podawany z nieaktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu (lek immunosupresyjny stosowany u pacjentów po transplantacjach) stwierdzono w osoczu wyższe wartości zarówno AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla acyklowiru, jak i AUC nieaktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu.</p> <p>Konieczne jest ponadto zachowanie ostrożności w przypadku dożylnego stosowania acyklowiru łącznie z lekami wpływającymi na inne aspekty fizjologii nerek (np. z cyklosporyną, takrolimusem), bowiem leki te mogą wpływać na działanie nefrotoksyczne acyklowiru. Jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych, obecność choroby nerek i odwodnienie zwiększają ryzyko późniejszego uszkodzenia nerek przez acyklowir.</p>	
<p>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i pacjentów w podeszłym wieku</p>	<p>U osób w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru obniża się w miarę upływu lat wraz z obniżającym się klirensiem kreatyniny. U osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzonej czynności nerek, w związku z</p>	<p>Szczególną uwagę należy zwrócić na obniżenie dawki u tych pacjentów w podeszłym wieku, u których klirens kreatyniny jest obniżony. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stanu pacjenta pod kątem ewentualnego upośledzenia czynności nerek.</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>czym w tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność odpowiedniego dostosowania dawkowania. Zarówno pacjenci w podeszłym wieku, jak i pacjenci z zaburzeniem czynności nerek narażeni są na zwiększone ryzyko pojawienia się neurologicznych działań niepożądanych i w związku z tym powinni oni być uważnie monitorowani pod kątem pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie tych działań. W zgłoszonych przypadkach działania te zasadniczo ustępowały po odstawieniu leku.</p>	
<p>Ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych (zwiększone u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek)</p>	<p>W związku z leczeniem acyklowirem obserwowano przypadki odwracalnych neurologicznych działań niepożądanych w postaci dezorientacji, senności, omamów (halucynacji), pobudzenia ruchowego, drżeń, senności, psychoz, drgawek i śpiączki. Z mniejszą częstością opisywano też odwracalne psychiatryczne działania niepożądane i bóle głowy. Acyklowir należy w związku z tym stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi. Acyklowir należy stosować z zachowaniem ostrożności również u pacjentów z obecnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi na leki cytotoksyczne oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie interferon bądź podawany dokanałowo metotreksat.</p>	<p>Należy wdrożyć leczenie uwzględniające indywidualną ocenę bilansu korzyści i zagrożeń.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)
Obniżenie wrażliwości na acyklowir wskutek długotrwałego bądź wielokrotnie powtarzanego otrzymywania	Długotrwałe lub wielokrotnie powtarzane stosowanie acyklowiru u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności może prowadzić do wyselekcjonowania się szczepów wirusa o obniżonej wrażliwości, które mogą nie reagować na dalsze leczenie acyklowirem. W większości izolatów klinicznych o obniżonej wrażliwości na acyklowir stwierdzano względny niedobór enzymu wirusowego zwanego kinazą tymidynową, choć opisywano też szczepy ze zmienioną wirusową kinazą tymidynową bądź zmienioną wirusową polimerazą DNA. Ekspozycja izolatów wirusa opryszczki pospolitej (HSV) na acyklowir w warunkach <i>in vitro</i> również może prowadzić do wyselekcjonowania mniej wrażliwych szczepów. Nie jest jednak jasny związek między wrażliwością izolatów HSV stwierdzoną w warunkach <i>in vitro</i> a odpowiedzią kliniczną organizmu człowieka na leczenie acyklowirem.

Brakujące informacje

Zagrożenie	Co już wiadomo
Wpływ na płodność	<p>Brak informacji na temat wpływu acyklowiru podawanego we wlewie dożylnym na płodność u ludzi. W przypadku acyklowiru w postaci tabletek stwierdzono brak jakiegokolwiek definitywnego wpływu na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników u mężczyzn.</p> <p>W dużej mierze odwracalny niekorzystny wpływ na spermatogenezę w połączeniu z ogólnym wpływem toksycznym u szczurów i psów opisywano jedynie w przypadku dawek acyklowiru mocno przekraczających dawki stosowane w terapii. Dwupokoleniowe badania na myszach nie wykazały, aby acyklowir (podawany doustnie) wywierał jakkolwiek wpływ na płodność.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Acyklowir może powodować odwracalne neurologiczne działania niepożądane w postaci dezorientacji, omamów (halucynacji), pobudzenia ruchowego, drżeń, senności, psychoz i śpiączki, co może negatywnie wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Każdy lek posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której lekarz, farmaceuta i inny fachowy pracownik ochrony zdrowia może znaleźć informacje szczegółowe na temat sposobu stosowania danego leku oraz na temat zagrożeń i zaleceń dotyczących sposobu ich minimalizacji. Skrócona i napisana w sposób odpowiedni dla przeciętnego pacjenta wersja Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępna jest w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki wymieniane w tych dokumentach określane są mianem rutynowych środków minimalizacji ryzyka.

W załączniku nr 2 znajduje się tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania dla produktu leczniczego Aciclovir 25 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

W przypadku leku Aciclovir 25 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji nie obowiązują żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan porejestacyjnych prac rozwojowych

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.