

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vaciclor 500 mg, 500 mg, tabletki powlekane  
Vaciclor 1000 mg, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg walacyklowiru (*Valaciclovirum*), w postaci walacyklowiru chlorowodoru jednowodnego.

Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg walacyklowiru (*Valaciclovirum*), w postaci walacyklowiru chlorowodoru jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

500 mg: owalne, białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach 17,6 × 8,8 mm z oznakowaniem „VC2” po jednej stronie.

1000 mg: owalne, białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach 22 × 11 mm z oznakowaniem „VC3” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) - półpasiec

Vaciclor jest wskazany w leczeniu półpaśca i półpaśca ocznego u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością (patrz punkt 4.4).

Vaciclor jest wskazany w leczeniu półpaśca u pacjentów dorosłych z odpornością osłabioną w stopniu lekkim lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4).

##### Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

Vaciclor jest wskazany:

- w leczeniu i ograniczaniu zakażeń skóry i błon śluzowych, wywołanych wirusem opryszczki zwykłej (HSV), w tym:
  - w leczeniu pierwszego wystąpienia i nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
  - w leczeniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
  - w hamowaniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz dorosłych z osłabioną odpornością
  - w leczeniu zakażeń oka wirusem opryszczki zwykłej (HSV) i zapobieganiu ich nawrotom u dorosłych i młodzieży z prawidłową odpornością oraz u osób dorosłych z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z odpornością osłabioną z przyczyn innych niż zakażenie wirusem HIV, zakażonych wirusem HSV (patrz punkt 5.1).

#### Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV)

Vaciclor jest wskazany w zapobieganiu zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej występującej po przeszczepieniu narządów u dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.4).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) - półpasiec i półpasiec oczny

Należy poradzić pacjentowi, aby rozpoczął stosowanie leku jak najszybciej po rozpoznaniu półpaśca. Brak danych dotyczących leczenia rozpoczętego po czasie dłuższym niż 72 godziny od wystąpienia wysypki półpaścowej.

#### *Dorośli z prawidłową odpornością*

Dawka u pacjentów z prawidłową odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez 7 dni. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”).

#### *Dorośli z osłabioną odpornością*

Dawka u pacjentów z osłabioną odpornością wynosi 1000 mg trzy razy na dobę (dawka dobową 3000 mg), przez co najmniej 7 dni, a następnie przez 2 dni po przekształceniu się zmian w strupki. Dawkę tę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”).

Leczenie przeciwwirusowe u pacjentów z osłabioną odpornością zaleca się, jeśli upłynął nie więcej niż tydzień od pojawienia się pęcherzyków lub w dowolnym momencie przed całkowitym przekształceniem się zmian w strupki.

#### Leczenie zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV) u dorosłych i młodzieży ( $\geq 12$ lat)

#### *Dorośli i młodzież ( $\geq 12$ lat) z prawidłową odpornością*

Dawka walacyklowiru wynosi 500 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1000 mg). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

W nawrotach opryszczki leczenie należy kontynuować przez 3 do 5 dni. W leczeniu pierwszego wystąpienia zakażenia, które może mieć cięższy przebieg, może być konieczne wydłużenie okresu podawania leku do 10 dni. Podawanie leku należy rozpocząć jak najwcześniej. W leczeniu nawrotów opryszczki zwykłej najkorzystniejsze jest rozpoczęcie podawania leku w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów. Walacyklowir może zapobiegać rozwinięciu się zmian w przypadku zastosowania go zaraz po pojawieniu się pierwszych zmian lub objawów w nawrotach opryszczki zwykłej.

#### *Opryszczka wargowa*

W opryszczce wargowej walacyklowir w dawce 2000 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień stanowi skuteczne leczenie u dorosłych i młodzieży. Drugą dawkę należy przyjąć około 12 godzin (nie wcześniej niż 6 godzin) po przyjęciu pierwszej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”). W przypadku opisanego schematu dawkowania leczenie nie powinno trwać dłużej niż 1 dzień, ponieważ nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych z jego wydłużenia. Leczenie należy rozpocząć z chwilą pojawienia się najwcześniejszych objawów (tj. mrowienie, świąd lub pieczenie).

#### *Dorośli z osłabioną odpornością*

W leczeniu opryszczki u dorosłych z osłabioną odpornością stosuje się dawkę 1000 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni, na podstawie oceny ciężkości stanu klinicznego i oceny odporności pacjenta. W leczeniu opryszczki występującej po raz pierwszy, która może mieć cięższy przebieg, może być konieczne przedłużenie leczenia do dziesięciu dni. Leczenie należy rozpocząć jak

najwcześniej. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek). Aby uzyskać największą korzyść kliniczną, leczenie należy rozpocząć w ciągu 48 godzin. Zaleca się ścisłą kontrolę rozwoju zmian.

#### Zapobieganie nawrotom zakażeń wirusem opryszczki zwykłej (HSV) u dorosłych i młodzieży ( $\geq 12$ lat)

##### *Dorośli i młodzież ( $\geq 12$ lat) z prawidłową odpornością*

Dawka walacyklowiru wynosi 500 mg stosowana raz na dobę. U niektórych pacjentów z bardzo częstymi nawrotami ( $\geq 10$  zakażeń rocznie bez leczenia) może być korzystne zastosowanie dawki dobowej 500 mg w dwóch dawkach podzielonych (250 mg dwa razy na dobę). Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”). Leczenie należy poddać ponownej ocenie po 6-12 miesiącach.

##### *Dorośli z osłabioną odpornością*

Dawka walacyklowiru wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”). Leczenie należy poddać ponownej ocenie po 6-12 miesiącach.

#### Zapobieganie zakażeniom wirusem cytomegalii (CMV) i chorobie cytomegalowirusowej u dorosłych i młodzieży ( $\geq 12$ lat)

Dawka walacyklowiru wynosi 2000 mg cztery razy na dobę i podawanie należy rozpocząć jak najszybciej po przeszczepieniu narządu. Dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny (patrz poniżej: „Zaburzenia czynności nerek”).

Czas trwania leczenia to zazwyczaj 90 dni, ale u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka może być konieczne wydłużenie czasu terapii.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność walacyklowiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały ocenione.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz: „Zaburzenia czynności nerek”). Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta.

##### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując walacyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta. Dawkę walacyklowiru należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak przedstawiono w tabeli 1 poniżej.

U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej walacyklowir należy podawać po zakończeniu zabiegu hemodializy. Należy regularnie kontrolować klirens kreatyniny, szczególnie w okresach, kiedy czynność nerek ulega szybkiej zmianie, np. natychmiast po przeszczepieniu nerki lub stentowaniu tętnic nerkowych. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie walacyklowiru.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania z zastosowaniem dawki 1000 mg walacyklowiru wykazały, że u dorosłych pacjentów z marskością wątroby niewielkiego lub umiarkowanego stopnia (tzn. gdy zachowane są procesy biosyntezy wątrobowych), modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u dorosłych pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby (tzn. gdy procesy biosyntezy wątrobowych są upośledzone oraz z udokumentowanym przeciekiem wrotno-systemowym), nie wskazują na konieczność modyfikacji dawkowania; jednakże doświadczenie kliniczne w tym zakresie jest ograniczone. Dla większych dawek (4000 mg lub więcej na dobę), patrz punkt 4.4.

**Tabela 1. DOSTOSOWANIE DAWKOWANIA U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK**

Wskazanie do stosowania	Klirens kreatyniny	Dawkowanie walacyklowiru <sup>a</sup>
<u>Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV)</u>		
<i>Leczenie półpaśca</i> dorośli pacjenci z zaburzeniami i bez zaburzeń odporności	≥50 30 do 49 10 do 29 ≤10	1000 mg trzy razy na dobę 1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę 500 mg raz na dobę
<u>Zakażenie wirusem opryszczki (HSV)</u>		
<i>Leczenie opryszczki</i>		
– dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności	≥30 <30	500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę
– dorośli z osłabioną odpornością	≥30 <30	1000 mg dwa razy na dobę 1000 mg raz na dobę
<i>Leczenie opryszczki wargowej u dorosłych i młodzieży bez zaburzeń odporności (alternatywny schemat 1-dniowy)</i>	≥50 30 do 49 10 do 29 <10	2000 mg dwa razy w ciągu 1 doby 1000 mg dwa razy w ciągu 1 doby 500 mg dwa razy w ciągu 1 doby 500 mg pojedyncza dawka
<i>Zapobieganie nawrotowi opryszczki</i>		
– dorośli i młodzież bez zaburzeń odporności	≥30 <30	500 mg raz na dobę <sup>b</sup> 250 mg raz na dobę
– dorośli z osłabioną odpornością	≥30 <30	500 mg dwa razy na dobę 500 mg raz na dobę
<u>Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV)</u>		
<i>Zapobieganie cytomegalii u dorosłych i młodzieży – biorców przeszczepów</i>	≥75 50 do <75 25 do <50 10 do <25 <10 lub pacjenci dializowani	2000 mg cztery razy na dobę 1500 mg cztery razy na dobę 1500 mg trzy razy na dobę 1500 mg dwa razy na dobę 1500 mg raz na dobę

<sup>a</sup> U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej dawkę produktu Vaciclor należy podać po wykonaniu zabiegu w dniu hemodializy.

<sup>b</sup> W zapobieganiu nawrotom zakażenia HSV u pacjentów bez zaburzeń odporności z ≥10 nawrotami w ciągu roku, lepsze wyniki można uzyskać stosując dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub acyklowir lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi DRESS (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Podczas leczenia walacyklowirem zgłaszano występowanie reakcji polekowej DRESS, która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjent, któremu przepisano lek powinien być poinformowany o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorowany pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy sugerujące wystąpienie reakcji polekowej DRESS, należy

natychmiast przerwać leczenie walacyklowirem i rozważyć (w razie potrzeby) alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja polekowa DRESS związana z zastosowaniem walacyklowiru, nie wolno nigdy więcej wznawiać leczenia walacyklowirem u tego pacjenta.

#### Stan nawodnienia

Należy zapewnić przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów przez pacjentów z ryzykiem odwodnienia, szczególnie w podeszłym wieku.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku

Acyklowir jest usuwany z organizmu przez nerki, z tego względu należy zmniejszyć dawkę walacyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest większe, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki walacyklowiru w tej grupie pacjentów.

Zarówno pacjenci w podeszłym wieku, jak i z zaburzeniami czynności nerek, narażeni są na zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i należy ich uważnie obserwować w celu wykrycia takich działań. W zgłoszonych przypadkach działania te zasadniczo ustępowały po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Zastosowanie większych dawek walacyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i po przeszczepieniu wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące zastosowania dawek walacyklowiru (równych lub większych niż 4000 mg na dobę) u pacjentów z chorobami wątroby. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z walacyklowirem po przeszczepieniu wątroby i dlatego należy zachować ostrożność, stosując u tych pacjentów dawki większe niż 4000 mg na dobę.

#### Stosowanie w leczeniu półpaśca

Należy uważnie obserwować odpowiedź kliniczną, szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością. Należy rozważyć zastosowanie dożylnego leczenia przeciwwirusowego, jeżeli odpowiedź na doustne leczenie przeciwwirusowe jest niewystarczająca.

U pacjentów z półpaścem powikłanym, w tym ze zmianami narządowymi, zmianami rozsianymi, neuropatiami ruchowymi, zapaleniem mózgu i powikłaniami mózgowo-naczyniowymi, należy stosować dożylnie leczenie przeciwwirusowe.

Ponadto pacjenci z osłabioną odpornością z półpaścem ocznym lub z dużym ryzykiem rozsiewu choroby i zajęcia narządów wewnętrznych powinni otrzymywać leczenie dożylnie.

#### Przeniesienie opryszczki narządów płciowych

Należy pouczyć pacjenta, aby unikał kontaktów seksualnych w okresie występowania objawów zakażenia, nawet jeśli rozpoczęto terapię lekiem przeciwwirusowym. Podczas zapobiegawczego stosowania leku przeciwwirusowego częstość rozprzestrzeniania się wirusa jest istotnie zmniejszona, jednak przeniesienie zakażenia nadal jest możliwe. Dlatego, oprócz terapii walacyklowirem, zaleca się pacjentowi bezpieczne zachowania seksualne.

#### Stosowanie w zakażeniach oczu wirusem HSV

U tych pacjentów należy uważnie obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie. Należy rozważyć dożylnie leczenie przeciwwirusowe, jeśli uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na leczenie doustne jest mało prawdopodobne.

#### Stosowanie w zakażeniach wirusem CMV

Dane dotyczące skuteczności walacyklowiru uzyskane u pacjentów po przeszczepieniu narządu (~200) z dużym ryzykiem wystąpienia cytomegalii (tj. dawca z wykrywalnymi przeciwciałami przeciw CMV, biorca bez wykrywalnych przeciwciał przeciw CMV lub zastosowanie terapii globuliną antytymocytową) wskazują, że walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru.

Podczas stosowania dużych dawek walacyklowiru, takich jak w zapobieganiu cytomegalii, działania niepożądane, w tym nieprawidłowości OUN, mogą występować z częstością większą niż podczas

podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach (patrz punkt 4.8). U pacjenta należy uważnie obserwować zmiany czynności nerek i odpowiednio zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2).

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

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie z walacyklowirem produkty lecznicze nefrotoksyczne, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W razie konieczności należy zapewnić odpowiednią kontrolę czynności nerek. Dotyczy to stosowania jednocześnie z aminoglikozydami, organicznymi związkami platyny, środkami cieniującymi zawierającymi jod, metotreksatem, pentamidyną, foskarnetem, cyklosporyną i takrolimusem.

Acyklowir jest usuwany głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez mechanizm aktywnego wydzielenia cewkowego. Po podaniu 1000 mg walacyklowiru cymetydyna i probenecyd zmniejszają nerkowy klirens acyklowiru i zwiększają AUC acyklowiru odpowiednio o ok. 25% i 45% poprzez hamowanie aktywnego wydzielenia acyklowiru w cewkach nerkowych. Cymetydyna i probenecyd stosowane jednocześnie z walacyklowirem zwiększały AUC acyklowiru o ok. 65%. Inne produkty lecznicze (w tym np. tenofowir), hamujące lub konkurujące z nim o aktywne wydzielenie cewkowe, przyjmowane jednocześnie z walacyklowirem, mogą zwiększać osoczowe stężenie acyklowiru. Podobnie, podanie walacyklowiru może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia jednocześnie podawanych leków.

U pacjentów narażonych na większe stężenia acyklowiru pochodzącego z walacyklowiru (np. w dawkach stosowanych w leczeniu półpaśca lub w zapobieganiu CMV) należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które hamują aktywne wydzielenie w cewkach nerkowych.

Podczas jednoczesnego podawania acyklowiru i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu narządów, obserwowano zwiększenie AUC tych leków. Nie obserwowano zmian maksymalnych stężeń ani AUC po jednoczesnym podaniu walacyklowiru i mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom. Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania tych leków są ograniczone.

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

##### Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania walacyklowiru oraz umiarkowana liczba danych dotyczących stosowania acyklowiru w okresie ciąży, dostępna z rejestrów ciąż (dokumentujących przypadki zakończenia ciąży u kobiet narażonych na walacyklowir lub na stosowany doustnie lub dożylnie acyklowir - aktywny metabolit walacyklowiru); 111 i 1246 przypadków, (odpowiednio 29 i 756 narażonych w pierwszym trymestrze ciąży) i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie wskazują na teratogenność lub toksyczność w okresie płodowym lub noworodkowym. Badania na zwierzętach nie wykazują toksycznego wpływu walacyklowiru na płodność (patrz punkt 5.3). Walacyklowir można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

##### Karmienie piersią

Acyklowir, główny metabolit walacyklowiru, przenika do mleka kobiecego. Jednakże po zastosowaniu walacyklowiru w dawkach terapeutycznych, oddziaływanie na karmione piersią noworodki lub niemowlęta nie jest spodziewane, ponieważ dawka przyjęta przez dziecko jest mniejsza niż 2% dożylniej dawki terapeutycznej acyklowiru stosowanej w leczeniu opryszczki noworodków (patrz punkt 5.2). Walacyklowir należy stosować ostrożnie w czasie karmienia piersią i tylko wtedy, gdy istnieje kliniczne wskazanie do stosowania.

##### Płodność

Walacyklowir podawany doustnie szczurom nie wpływał na ich płodność. Po pozajelitowym podaniu dużych dawek acyklowiru szczurom i psom obserwowano atrofię jąder i aspermatogenezę. U ludzi nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na płodność, ale u 20 pacjentów, którym podawano doustnie acyklowir, w dawkach od 400 mg do 1000 mg na dobę przez 6 miesięcy, nie zaobserwowano

wpływu na liczbę, ruchliwość lub morfologię plemników.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu walacyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych walacyklowiru. Ponadto należy pamiętać, że na podstawie danych farmakologicznych, dotyczących samej substancji czynnej, nie sposób przewidzieć wpływu na powyższe rodzaje aktywności.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, zgłaszane w przynajmniej jednym ze wskazań u pacjentów stosujących walacyklowir w badaniach klinicznych, to ból głowy i nudności. Cięższe działania niepożądane, takie jak zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne oraz zespół DRESS (patrz punkt 4.4) są omówione w szczegółach w innych częściach tej charakterystyki.

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Następujące zasady przyjęto 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	$< 1/10\ 000$
nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Badania kliniczne wykorzystano do przyporządkowania kategorii częstości poszczególnym działaniom niepożądanym, jeśli w badaniu wykazano związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem walacyklowiru.

Dla działań niepożądanych uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowanych w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości stanowiła najbardziej konserwatywna wartość szacunkowa („reguła trzech”). Dla działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem walacyklowiru, uzyskanych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i obserwowanych w badaniach klinicznych, podstawę do przypisania kategorii częstości stanowiła częstość występowania w badaniach klinicznych.

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z badań klinicznych, została utworzona na podstawie obserwacji 5855 uczestników narażonych na walacyklowir w badaniach klinicznych obejmujących liczne wskazania (leczenie półpaśca, leczenie i zapobieganie opryszczce narządów płciowych oraz leczenie opryszczki wargowej).

##### *Dane z badań klinicznych*

##### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

##### *Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu*

#### Tabela 2. DANE PO WPROWADZENIU PRODUKTU LECZNICZEGO DO OBROTU

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
		Leukopenia, małopłytkowość (leukopenię obserwowano głównie u pacjentów z osłabioną odpornością)		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
			Anafilaksja	
<b>Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego*</b>				
	Zawroty głowy	Dezorientacja, omamy, zaburzona świadomość, drżenia, pobudzenie	Ataksja, zaburzenia mowy, drgawki, encefalopatia, śpiączka, objawy psychotyczne, delirium	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
		Duszność		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
	Wymioty, biegunka	Dolegliwości w obrębie brzucha		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
		Przemijające zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby (np. bilirubina, enzymy wątrobowe)		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	Wysypka, w tym spowodowana nadwrażliwością na światło, świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (Patrz p. 4.4.)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych**</b>				
		Ból nerek, krwiomocz, (często związany z innymi zaburzeniami nerek)	Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących większe dawki niż zalecane)	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

\* Zaburzenia neurologiczne, czasami ciężkie, mogą być związane z encefalopatią i obejmują: dezorientację, pobudzenie, drgawki, omamy, śpiączkę. Powyższe reakcje są zasadniczo przemijające i zwykle obserwowane są u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4). U pacjentów po przeszczepieniu narządu, otrzymujących duże



dawki walacyklowiru (8000 mg na dobę) w zapobieganiu CMV, reakcje neurologiczne występują znacznie częściej niż podczas podawania mniejszych dawek stosowanych w innych wskazaniach.

\*\* Ból nerek może być związany z niewydolnością nerek. Notowano także wytrącanie się kryształków acyklowiru w nerkach. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### Inne informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Obserwowano niewydolność nerek, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i małopłytkowość (czasami współistniejące) u dorosłych pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności (zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV), otrzymujących w badaniach klinicznych duże dawki (8000 mg na dobę) walacyklowiru przez dłuższy czas. Te same objawy obserwowano także u pacjentów nieleczonych walacyklowirem, u których występowały te same choroby podstawowe lub schorzenia współistniejące.

#### 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 przedmiotowe i podmiotowe

U pacjentów otrzymujących walacyklowir w dawkach większych niż terapeutyczne odnotowywano występowanie ostrej niewydolności nerek oraz objawy neurologiczne, obejmujące: splątanie, omamy, pobudzenie, zaburzenia świadomości i śpiączkę. Mogą także wystąpić nudności i wymioty. Konieczna jest ostrożność, aby nie dopuścić do niezamierzonego przedawkowania. Wiele ze zgłoszonych przypadków dotyczyło pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów w wieku podeszłym, wielokrotnie otrzymujących nadmierne dawki z powodu niezastosowania odpowiedniego zmniejszenia dawki.

#### Leczenie

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacznie zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi i dlatego też może być rozważana jako sposób postępowania w przypadku objawowego przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AB11.

#### Mechanizm działania

Walacyklowir to L-walinowy ester acyklowiru, będącego analogiem nukleozydu purynowego (guaniny).

W organizmie człowieka walacyklowir szybko i niemal całkowicie ulega rozkładowi do acyklowiru i waliny, najprawdopodobniej z udziałem enzymu zwanego hydrolazą walacyklowiru.

Acyklowir wybiórczo hamuje namnażanie wirusów grupy *Herpes*, wykazując *in vitro* działanie na wirusy: opryszczki zwykłej (*Herpes simplex virus*, HSV) typu 1 oraz typu 2, ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV), cytomegalii (CMV), Epsteina-Barr (EBV) oraz na ludzkiego wirusa *Herpes 6* (HHV-6). Po fosforylacji do czynnej postaci - trójfosforanu acyklowiru - lek hamuje syntezę DNA wirusów grupy *Herpes*.

W pierwszym etapie fosforylacji konieczny jest udział enzymu swoistego dla wirusa. W przypadku HSV, VZV oraz EBV enzymem tym jest wirusowa kinaza tymidynowa (TK), która znajduje się tylko w komórkach zakażonych przez wirusa. W przypadku CMV swoistość fosforylacji jest przynajmniej częściowo zapewniana przez fosfotransferazę, będącą produktem genu UL97. Konieczność aktywacji acyklowiru przez enzym swoisty dla wirusa, w dużym stopniu wyjaśnia wybiórcze działania leku. Dokończenie procesu fosforylacji (przemiana z mono- w trójfosforan) dokonuje się dzięki kinazom komórkowym. Trójfosforan acyklowiru jest konkurencyjnym inhibitorem wirusowej polimerazy DNA, a wbudowanie do cząsteczki DNA tego analogu nukleozydu powoduje obligatoryjne zakończenie syntezy łańcucha, co hamuje syntezę wirusowego DNA, a tym samym namnażanie wirusa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Oporność na acyklowir jest zwykle związana z fenotypem wirusa, cechującym się brakiem kinazy tymidynowej. Wirus taki ma nikłe szanse rozwoju w komórce naturalnego gospodarza. Rzadko opisywano zmniejszoną wrażliwość na acyklowir w wyniku nieznacznych zmian struktury wirusowej kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA. Zjadliwość (wirulentność) takich odmian jest podobna do zjadliwości szczepu dzikiego wirusa.

Badania szczepów wirusów HSV i VZV izolowanych od pacjentów leczonych acyklowirem lub otrzymujących lek zapobiegawczo wykazały, że u osób o prawidłowej odporności, szczepy o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir występują niezmiernie rzadko. Szczepy takie występują częściej u osób ze znacznie osłabioną odpornością, np. u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego, osób otrzymujących chemioterapię z powodu chorób nowotworowych lub zakażonych HIV.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

##### Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Walacyklowir przyspiesza ustępowanie bólu: zmniejsza czas trwania i odsetek pacjentów z bólem związanym z półpaścem, w tym z neuralgią ostrą i – u pacjentów w wieku powyżej 50 lat – także neuralgią popółpaścową. Walacyklowir zmniejsza ryzyko powikłań okulistycznych półpaśca ocznego.

Terapia dożylna jest zasadniczo uważana za standardową w leczeniu półpaśca u pacjentów z osłabioną odpornością, niemniej jednak nieliczne dane wskazują, że stosowanie walacyklowiru w leczeniu zakażenia wirusem VZV (półpaśca) u wybranych pacjentów z osłabioną odpornością, w tym pacjentów z nowotworem narządów litych, HIV, chorobą autoimmunologiczną, chłoniakiem, białaczką i po przeszczepieniu komórek macierzystych może przynieść korzyści kliniczne.

##### Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

Walacyklowir w zakażeniu struktur oka wirusem HSV należy podawać zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi.

Badania z zastosowaniem walacyklowiru w leczeniu i ograniczaniu opryszczki narządów płciowych przeprowadzono u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HSV, z medianą liczby komórek CD4 >100/mm<sup>3</sup>. Walacyklowir w dawce 500 mg dwa razy na dobę był skuteczniejszy w zapobieganiu objawowym nawrotom zakażenia niż w dawce 1000 mg raz na dobę. Walacyklowir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę w leczeniu nawrotów był z kolei skuteczny porównywalnie do acyklowiru podawanego doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę. Walacyklowir nie był badany u pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności.

Potwierdzono także skuteczność walacyklowiru w leczeniu innych zakażeń skóry wywołanych

wirusem HSV. Wykazano skuteczność walacyklowiru w leczeniu opryszczki wargowej, zapalenia błony śluzowej w przebiegu chemio- i radioterapii, nawrotów zakażenia HSV po zabiegach kosmetycznych i opryszczki gladiatorów. Z doświadczeń, dotyczących stosowania acyklowiru w przeszłości wynika, że skuteczność walacyklowiru jest podobna do skuteczności acyklowiru w leczeniu rumienia wielopostaciowego, wyprysku opryszczkowego i zanokcicy opryszczkowej.

Dowodzono, że walacyklowir stosowany w leczeniu podtrzymującym w połączeniu z bezpiecznymi zachowaniami seksualnymi zmniejsza ryzyko przeniesienia opryszczki narządów płciowych u dorosłych z prawidłową odpornością. Podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo zostało przeprowadzone z udziałem 1484 par heteroseksualnych z prawidłową odpornością niezgodnych co do zakażenia HSV-2. Wyniki wskazywały na znaczące ograniczenie ryzyka przeniesienia zakażenia 75% (objawy nabycia HSV-2), 50% (serokonwersji HSV-2) i 48% (całkowitego nabycia HSV-2) dla walacyklowiru w porównaniu do placebo. W analizie subpopulacji z udziałem pacjentów rozsiewających wirusa, walacyklowir znacząco zmniejszał rozsiewanie o 73% w porównaniu do placebo (aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące zmniejszenia przeniesienia wirusa, patrz punkt 4.4).

#### Zakażenia wirusem cytomegalii (patrz punkt 4.4)

Zapobieganie zakażeniu CMV z zastosowaniem walacyklowiru u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów (nerki, serce) zmniejsza częstość ostrego odrzucenia przeszczepu, wystąpienia zakażeń oportunistycznych i innych zakażeń wirusami grupy *Herpes* (HSV, VZV). Nie ma bezpośrednich badań porównawczych odnoszących się do walgancyklowiru, umożliwiających określenie optymalnego rodzaju terapii u pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Walacyklowir jest prolekiem acyklowiru. Biodostępność acyklowiru z walacyklowiru jest około 3,3 do 5,5-krotnie większa niż obserwowana dawniej po doustnym podaniu acyklowiru. Po podaniu doustnym walacyklowir wchłania się dobrze i szybko oraz niemal całkowicie ulega przekształceniu do acyklowiru i waliny. To przekształcenie zachodzi prawdopodobnie za pośrednictwem enzymu, wyizolowanego z ludzkiej wątroby, zwanego hydrolazą walacyklowiru. Po podaniu walacyklowiru w dawce 1000 mg, biodostępność acyklowiru wynosi 54% i nie zmienia się podczas przyjmowania leku wraz z pokarmem. Farmakokinetyka walacyklowiru nie jest proporcjonalna do dawki. Szybkość i stopień wchłaniania zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawki, dając w konsekwencji mniej niż proporcjonalny wzrost  $C_{max}$  w zakresie dawek terapeutycznych i zmniejszoną biodostępność w zakresie dawek powyżej 500 mg. Przybliżone parametry farmakokinetyczne acyklowiru po podaniu pojedynczej dawki od 250 do 2000 mg walacyklowiru zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr farmakokinetyczny acyklowiru		250 mg (n=15)	500 mg (n=15)	1000 mg (n=15)	2000 mg (n=8)
$C_{max}$	mikrogramy/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{max}$	godziny (h)	0,75 (0,75-1,5)	1,0 (0,75-2,5)	2,0 (0,75-3,0)	2,0 (1,5-3,0)
AUC	mikrogramy.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{max}$  = stężenie maksymalne;  $T_{max}$  = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu. Wartości  $C_{max}$  i AUC oznaczają średnią ± odchylenie standardowe. Wartości  $T_{max}$  oznaczają medianę i zakres.

Maksymalne stężenie niezmienionego walacyklowiru w osoczu wynosi tylko 4% maksymalnego stężenia acyklowiru i występuje zazwyczaj 30-100 min po podaniu leku, a po trzech godzinach jest nieoznaczalne. Profil farmakokinetyczny walacyklowiru i acyklowiru jest podobny po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym. Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem opryszczki zwykłej i HIV nie zmienia w sposób istotny parametrów farmakokinetycznych walacyklowiru i acyklowiru po podaniu doustnym walacyklowiru w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi. U biorców przeszczepów, przyjmujących walacyklowir w dawce 2000 mg 4 razy na dobę,

maksymalne stężenie acyklowiru jest podobne lub większe od stwierdzanego u zdrowych ochotników, otrzymujących taką samą dawkę. Wyliczone dobowe AUC są istotnie większe.

### Dystrybucja

Wiązanie walacyklowiru z białkami osocza jest bardzo słabe (15%). Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), określone jako stosunek AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu, nie zależy od czynności nerek i wynosiło około 25% dla acyklowiru i metabolitu 8-OH-ACV oraz około 2,5% dla metabolitu CMMG.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym walacyklowir jest przekształcany w acyklowir i L-walinę w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia w jelitach lub wątrobie. Acyklowir jest przekształcany w małym stopniu do metabolitów 9-(karboksymetoksy)-metyloguaniny (CMMG) za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej i do 8-hydroksy-acyklowiru (8-OH-ACV) za pośrednictwem oksydazy aldehydowej. Około 88% całkowitego osoczowego narażenia jest związane z acyklowirem, 11% z CMMG i 1% z 8-OH-ACV. Ani walacyklowir ani acyklowir nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450.

### Wydalanie

Walacyklowir jest wydalany z moczem, głównie jako acyklowir (ponad 80% dawki) oraz jako metabolit CMMG (około 14% dawki). Metabolit 8-OH-ACV jest wykrywany w moczu jedynie w małych ilościach (<2% dawki). Mniej niż 1% przyjętej dawki walacyklowiru jest wykrywany w moczu w postaci niezmienionej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z osocza, zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym, wynosi około 3 godzin.

## **Szczególne grupy pacjentów**

### Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie acyklowiru zależy od czynności nerek, a narażenie na acyklowir zwiększa się ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, średni okres półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji po podaniu walacyklowiru wynosi około 14 godzin, w porównaniu do 3 godzin w przypadku prawidłowej czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Narażenie na acyklowir i jego metabolity: CMMG i 8-OH-ACV w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) były oceniane w stanie stacjonarnym po wielokrotnym podaniu walacyklowiru u 6 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (średni klirens kreatyniny 111 ml/min, zakres 91-144 ml/min), którym podawano 2000 mg co 6 godzin i u 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (średni klirens kreatyniny 26 ml/min, zakres 17-31 ml/min), którym podawano 1500 mg co 12 godzin. Zarówno w osoczu jak i w CSF stężenia acyklowiru, CMMG i 8-OH-ACV były średnio odpowiednio 2, 4 i 5-6-krotnie większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do oznaczanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

### Zaburzenie czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazują, że zaburzenie czynności wątroby zmniejsza szybkość, lecz nie stopień przekształcania walacyklowiru do acyklowiru. Okres półtrwania acyklowiru nie jest zaburzony.

### Kobiety w ciąży

Badania farmakokinetyki walacyklowiru i acyklowiru w okresie późnej ciąży wskazują, że ciąża nie wpływa na farmakokinetykę walacyklowiru.

### Przenikanie do mleka kobiecego

Po doustnym podaniu walacyklowiru w dawce 500 mg, maksymalne stężenia acyklowiru ( $C_{max}$ ) w mleku kobiecym wynosiły od 0,5 do 2,3-krotności wartości stężeń acyklowiru w surowicy matki. Mediana stężeń acyklowiru w mleku kobiecym wynosiła 2,24 mikrogramy/ml (9,95 mikromola/l). Podawanie matce walacyklowiru w dawce 500 mg dwa razy na dobę może powodować narażenie karmionego dziecka na doustną dobową dawkę acyklowiru około 0,61 mg/kg mc. na dobę. Okres

półtrwania acyklowiru w fazie eliminacji z mleka kobiecego był podobny do okresu dla surowicy. Walacyklowir w postaci niezmienionej nie był wykrywany w surowicy matki, mleku kobiecym ani moczu dziecka.

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

Dane z badań nieklinicznych uzyskane na podstawie konwencjonalnych testów bezpieczeństwa, badań toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Walacyklowir podawany doustnie samicom i samcom szczura nie wykazywał wpływu na płodność.

Walacyklowir nie wykazywał właściwości teratogennych w badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach. Walacyklowir jest prawie całkowicie metabolizowany do acyklowiru. W badaniach standardowych, acyklowir podawany podskórnie szczurom lub królikom nie wykazywał właściwości teratogennych. W dodatkowych badaniach u samic szczura obserwowano wady płodów i toksyczność dla matek po podskórnym podaniu dawek zapewniających stężenie leku w osoczu na poziomie 100 mikrogramów/ml (>10-krotnie większych niż po pojedynczej dawce 2000 mg u ludzi z prawidłową czynnością nerek).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### ***Rdzeń***

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon  
Magnezu stearynian

#### ***Otoczka***

Opadry White Y-5-7068:  
hypromeloza 3 cP  
hydroksypropyloceluloza  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 400  
hypromeloza 50 cP

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

#### **Vaciclór 500 mg**

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki HDPE z wieczkiem LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Wielkości opakowań: 10, 30, 100, 250 tabletek powlekanych.

## Vaciclор 1000 mg

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 3, 7, 10, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 42, 50, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki HDPE z wieczkiem LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Wielkości opakowań: 10, 30, 100, 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych zaleceń.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Vaciclор 500 mg: 15847

Vaciclор 1000 mg: 15848

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2014

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.07.2023 r.