

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HASCOVIR, 800 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 800 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 60 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki owalne, obustronnie wypukłe, białe, niepowlekane o jednolitej, gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*)
800 mg 5 razy na dobę co 4 godziny (z przerwą nocną). Produkt należy stosować przez 7 dni.

Leczenie trzeba rozpocząć bezzwłocznie po rozpoznaniu zakażenia. Najlepsze wyniki leczenia zarówno w przypadku ospy wietrznej, jak i półpaśca uzyskuje się podając lek w ciągu 24 godzin po wystąpieniu pierwszych zmian skórnych – wysypki.

Dzieci

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej

Dzieci w wieku od 6 lat - 800 mg 4 razy na dobę.

Dzieci w wieku 2 do 5 lat - 400 mg 4 razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat - 200 mg 4 razy na dobę.

Dawkę można dokładnie określić w przeliczeniu na masę ciała pacjenta; podaje się 20 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 800 mg) 4 razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez 5 dni. W razie konieczności podania dawki mniejszej niż 800 mg dostępne są postaci leku o mniejszej zawartości substancji czynnej.

Brak jest szczegółowych danych na temat zapobiegania nawrotom zakażeń wirusem opryszczki pospolitej oraz leczenia półpaśca u dzieci z prawidłową odpornością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zachowanie ostrożności. Podczas stosowania produktu leczniczego należy zapewnić odpowiedni poziom nawodnienia pacjenta.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*) zaleca się zmniejszenie dawki acyklowiru do 800 mg 2 razy na dobę (co ok. 12 godzin) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min), a do 800 mg 3 razy na dobę (co ok. 8 godzin) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 25 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens acyklowiru zmniejsza się wraz z klirens kreatyniny. Leczenie należy rozpocząć mniejszymi dawkami leku. Podczas stosowania dużych dawek acyklowiru pacjent powinien pić dużo płynów. Produkt należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na acyklowir, 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 dużych dawek acyklowiru należy zapewnić pacjentowi odpowiednią podaż płynów, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

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).

Obecnie dostępne dane z badań klinicznych nie są wystarczające, aby wnioskować, że leczenie acyklowirem zmniejsza możliwość wystąpienia powikłań związanych z półpaścem u pacjentów z prawidłową odpornością.

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji.

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, na drodze czynnego wydzielania cewkowego. Inne podawane równocześnie leki, które też są wydalane w ten sposób, mogą prowadzić do zwiększenia stężenia acyklowiru w surowicy. Probenecyd i cymetydyna, w wyniku działania takiego mechanizmu, zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne wzrosty stężenia acyklowiru w osoczu i nieaktywnego metabolitu, mykofenolatu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, zostały zaobserwowane w przypadku jednoczesnego podawania tych leków. Jednakże nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, ze względu na szeroki indeks terapeutyczny acyklowiru.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania acyklowiru u kobiet w okresie ciąży. Produkt Hascovir można stosować w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla płodu.

Dane z badań toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

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 leku w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie leku przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg masy ciała, dlatego należy zachować ostrożność podając lek kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet.

W badaniach 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych.

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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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 odwracalne i obserwowane zazwyczaj u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u których występują inne czynniki predysponujące (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 podwyższenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka.

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: podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Należy utrzymywać właściwy stan nawodnienia pacjenta. Zaburzenie czynności nerek zwykle szybko ustępuje po uzupełnieniu płynów u pacjenta i (lub) po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

W wyjątkowych przypadkach może jednak dojść do ostrej niewydolności 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

e-mail: ndl@urpl.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 można ją rozważyć jako sposób postępowania 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: J 05 AB 01

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka herpeswirusów, takich jak: wirus *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2 oraz wirus *Varicella-zoster* (VZV).

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze.

W komórkach nie zakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie leku na komórki ssaków jest niewielkie. Natomiast TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV i VZV, fosforyluje

acyklowir do pochodnej monofosforanowej (analogu nukleozydu), która następnie ulega fosforylacji

przez enzymy komórkowe, kolejno do dwufosforanu i trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru stanowi substrat dla wirusowej polimerazy DNA i jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, co w rezultacie powoduje zakończenie syntezy łańcucha DNA wirusa i hamuje jego replikację.

Długotrwałe podawanie acyklowiru lub powtarzane cykle leczenia w przypadku pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością mogą spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na lek. 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* również wykazano 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir tylko częściowo wchłania się z przewodu pokarmowego. W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{SSmaks}) po podawaniu leku w dawce 200 mg co 4 godz. wynosi 3,1 μM (0,7 $\mu g/ml$), a odpowiednie stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosi 1,8 μM (0,4 $\mu g/ml$). Po podawaniu leku w dawkach 400 mg i 800 mg co 4 godz. C_{SSmaks} wynosi odpowiednio 5,3 μM (1,2 $\mu g/ml$) i 8 μM (1,8 $\mu g/ml$), a C_{SSmin} 2,7 μM (0,6 $\mu g/ml$) i 4 μM (0,9 $\mu g/ml$).

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. Większość leku jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na udział wydzielania kanalikowego obok przesączania kłębuszkowego w wydalaniu leku przez nerki. Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, wydalana z moczem w ilości odpowiadającej ok. 10-15% podanej dawki.

Podanie 1 g probenecydu na 60 minut przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu zwiększa o 40%.

U dorosłych średnie stężenia maksymalne (C_{SSmaks}) po jednogodzinym wlewie dożylnym acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μM (5,1 $\mu g/ml$), 43,6 μM (9,8 $\mu g/ml$) i 92 μM (20,7 $\mu g/ml$). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μM (0,5 $\mu g/ml$), 3,1 μM (0,7 $\mu g/ml$) i 10,2 μM (2,3 $\mu g/ml$). Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych stężenia C_{SSmaks} i C_{SSmin} . U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin w jednogodzinym wlewie dożylnym, C_{SSmaks} wynosiło 61,2 μM (13,8 $\mu g/ml$), a C_{SSmin} – 10,1 μM (2,3 $\mu g/ml$).

Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godziny.

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

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie leku w osoczu podczas dializy zmniejsza się o ok. 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.

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.

W badaniach standardowych ogólnoustrojowych podanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne.

Acyklowir podawany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, przemijający w większości przypadków po odstawieniu leku.

W badaniach na myszach acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia ziemniaczana

Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

30 tabletek (2 blistry po 15 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

Tel. +48 (71) 352 95 22

Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr **17648**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudzień 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 styczeń 2016 r.

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

08.01.2016 r.