

2007-10-22

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

HASCOVIR, 200 mg, tabletki
HASCOVIR, 400 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletki zawiera 200 mg acyklowiru
1 tabletki zawiera 400 mg acyklowiru

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są obustronnie wypukłe w kształcie krążków, białe, niepowlekane, o jednolitej, gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*), włącznie z opryszczkowym zakażeniem narządów płciowych (zakażenia pierwotne i nawracające).
- Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością.
- Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością.
- Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

- leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*):
200 mg 5 razy na dobę co 4 godziny (z przerwą nocną), przez 5 dni. W przypadku ciężkich zakażeń kurację można przedłużyć. Podawanie preparatu należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia. W przypadku zakażeń nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych objawów.
- zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością:
200 mg 4 razy na dobę co 6 godzin (z przerwą nocną) lub 400 mg 2 razy na dobę co 12 godzin. Leczenie należy przerywać co 6-12 miesięcy w celu obserwacji ewentualnych zmian w przebiegu choroby.
- zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością:
200 mg 4 razy na dobę co 6 godzin. Dawkę można zwiększyć do 400 mg u pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością.
- leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*):
800 mg 5 razy na dobę co 4 godziny (z przerwą nocną). Lek należy stosować przez 7 dni

Dzieci:

- leczenie zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) oraz zapobieganie im u pacjentów ze zmniejszoną odpornością:
 - w wieku 2 lat i powyżej – tak jak zalecana dawka u dorosłych
 - poniżej 2 lat – połowę zalecanej dawki u dorosłych
- leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej:
 - poniżej 2 lat - 200 mg 4 razy na dobę
 - 2 do 5 lat - 400 mg 4 razy na dobę
 - od 6 lat - 800 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.

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

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zachowanie ostrożności. Podczas stosowania preparatu należy zapewnić odpowiedni poziom nawodnienia pacjenta.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zalecane doustne dawkowanie preparatu nie prowadzi do kumulacji acyklowiru ponad poziom uznany za bezpieczny dla podania dożylnego. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg acyklowiru 2 razy na dobę co ok. 12 godzin.

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na acyklowir, walacyklowir lub na inny składnik preparatu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat 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.

Preparat 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji z innymi lekami.

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w wyniku czynnego wydzielania cewkowego. Inne leki podawane równocześnie, 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. Ciąża i laktacja

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące użycia acyklowiru w czasie ciąży. Preparat Hascovir może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla płodu. W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podanie acyklowiru królikom i szczurom nie powodowało zmian embriotoksycznych lub teratogennych.

W niestandardowych badaniach samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie jest pewne kliniczne znaczenie tych obserwacji.

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet.

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

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, o czym należy pamiętać podczas podawania leku kobietom karmiącym piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość, zmniejszenie liczby krwinek białych, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktyczna.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: pobudzenie, dezorientacja, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia mowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe zaburzenia są zwykle przemijające i obserwowane zazwyczaj u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u których występują inne czynniki predysponujące.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające podwyższenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

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.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, gorączka.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Acyklowir jest tylko częściowo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednorazowe przyjęcie przez pacjenta dawki acyklowiru do 20 g zwykle nie wywołuje objawów toksyczności. Przypadkowe, powtarzające się przedawkowanie podawanego doustnie acyklowiru przez okres 7 dni związane jest z objawami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) i objawami neurologicznymi (ból głowy, splątanie).

Postępowanie po przedawkowaniu

Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa przyspiesza usuwanie acyklowiru z krwi i może być rozważana jako sposób postępowania w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego; nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

Kod ATC: J 05 AB 01

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

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir wchłania się w 15-20% z przewodu pokarmowego. Podawany doustnie w dawce 200 mg lub 400 mg co 4 godziny, osiąga w stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne wynoszące odpowiednio 0,7 i 1,2 $\mu\text{g/ml}$; średnie stężenie minimalne (między dwiema kolejnymi dawkami) wynosi odpowiednio: 0,4 i 0,6 $\mu\text{g/ml}$.

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

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

U dorosłych średnie stężenia maksymalne po jednogodzinnym wlewie dożylnym acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg masy ciała, 5 mg/kg masy ciała i 10 mg/kg masy ciała wynosiły odpowiednio 22,7 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Średnie stężenia minimalne po 7 godz. wynosiły odpowiednio 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$) i 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia podano zamiast dawki 5 mg/kg masy ciała 250 mg/m^2 powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg masy ciała 500 mg/m^2 powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych średnie stężenia maksymalne i minimalne. U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg masy ciała podawanych co 8 godz. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, średnie stężenie maksymalne wynosiło 61,2 $\mu\text{mol/l}$ (13,8 $\mu\text{g/ml}$), a średnie stężenie minimalne – 10,1 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godz.

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 przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania leku w osoczu wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania podczas hemodializy wynosi 5,7 godz. Stężenie leku 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 nie wielkie (9-33%) i dlatego nie występują interakcje związane z konkurencyjnym wypieraniem przez inne leki acyklowiru z miejsca wiązania.

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały właściwości mutagennych acyklowiru, które mogłyby stanowić zagrożenie genetyczne dla człowieka. Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru. Acyklowir podawany szczurom i psom w dawkach znacznie większych niż dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, przemijający w większości przypadków po odstawieniu leku. W badaniach na myszach acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet. Nie wykazano znaczącego wpływu acyklowiru, podawanego doustnie, na liczbę, morfologię i ruchliwość ludzkich plemników. Dane przedkliniczne na temat bezpieczeństwa stosowania acyklowiru w ciąży umieszczone zostały w pkt. 4.6. Ciąża i laktacja.

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 stwierdzono niezgodności fizycznych i chemicznych.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC, zawierające po 15 tabletek.

HASCOVIR, 200 mg, tabletki - pudełko tekturowe, zawierające 30 tabletek w 2 blisterach.

HASCOVIR, 400 mg, tabletki - pudełko tekturowe, zawierające 30 tabletek w 2 blisterach.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HASCOVIR, 200 mg, tabletki - 10495

HASCOVIR, 400 mg, tabletki - 10522

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

HASCOVIR, 200 mg, tabletki - 27.04.2004 r.

HASCOVIR, 400 mg, tabletki - 27.04.2004 r.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-932 Warszawa
ul. Miodowa 18

2008 -04- 28