

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Heviran PPH, 800 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej, podłużne, obustronnie wypukłe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt wskazany jest do stosowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-Zoster virus*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Produkt należy podawać w dawce 800 mg cztery - pięć razy na dobę (mniej więcej co 4 godziny), z przerwą nocną. Leczenie należy kontynuować przez 5 do 7 dni.

Należy rozważyć dożylną podawanie leku pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku, lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego).

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

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie zakażeń wirusem ospy wietrznej

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| - Dzieci w wieku od 6 lat | - 800 mg cztery razy na dobę. |
| - Dzieci w wieku 2 do 5 lat | - 400 mg cztery razy na dobę. |
| - Dzieci w wieku poniżej 2 lat | - 200 mg cztery razy na dobę. |

Dawkę można też określić dokładniej podając 20 mg/kg masy ciała (do maksymalnej dawki 800 mg) cztery 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 szczegółowych danych na temat leczenia półpaśca u dzieci z prawidłową odpornością.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek i odpowiednio dostosować dawkę leku (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

U pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących duże dawki acyklowiru, należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się ostrożność podczas stosowania acyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać odpowiedni poziom nawodnienia organizmu u tych pacjentów.

Podczas leczenia zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-25 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 800 mg trzy razy na dobę, mniej więcej co 8 godzin, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 800 mg dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, walacyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, toteż dawkę leku u osób z niewydolnością nerek należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę zaburzenia czynności nerek, toteż w tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z niewydolnością nerek należą do grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i z tego względu obie te grupy należy uważnie obserwować. Zgłaszane dotąd objawy zwykle ustępowały po przerwaniu podawania leku (patrz punkt 4.8).

Stan nawodnienia: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania dużych doustnych dawek acyklowiru i zapewnić pacjentowi właściwy stan nawodnienia organizmu, np. w przypadku leczenia półpaśca (4 g na dobę), aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

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.

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Jakikolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna zwiększają

pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszając klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężeń acyklowiru w osoczu i nieczynnego metabolitu - mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, obserwowano podczas jednoczesnego podawania tych leków. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru.

Doświadczenie przeprowadzone u pięciu pacjentów płci męskiej wykazało, że jednoczesne stosowanie acyklowiru i podawanej ogólnie teofiliny powoduje zwiększenie AUC teofiliny o około 50%. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne. W niestandardowych badaniach przeprowadzonych u samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści ze stosowania leku u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u 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 jego w mleku kobiecym wynosiło od 60% do 410% stężenia leku mierzonego w osoczu. Takie stężenie acyklowiru 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 u kobiet.

W badaniu 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.

Dane z badań klinicznych patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość 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, ataksja, zaburzenia wymowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe zdarzenia są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub z innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zwiększanie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Niezbędnie często: pokrzywka, przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów. Ponieważ przyspieszone, rozsiane wypadanie włosów może być związane z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, jego związek z działaniem acyklowiru nie jest pewny.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, ból nerek.

Ból nerek może być związany z niewydolnością nerki (nerek).

Należy utrzymywać właściwy stan nawodnienia chorego. 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Po przedawkowaniu po podaniu dożylnym obserwowano wzrost stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi oraz niewydolność nerek. Objawy neurologiczne, w tym splątanie, omamy, pobudzenie, napady drgawek i śpiączka opisywano również po przedawkowaniu postaci dożylnej leku.

Postępowanie: należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności.

Hemodializa przyspiesza usuwanie acyklowiru z krwi i może być rozważana, jako sposób leczenia w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB01

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka wirusów grupy herpes, 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 niezakażonych 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 jednogodzinnym wlewie dożylnym acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μ M (5,1 μ g/ml), 43,6 μ M (9,8 μ g/ml) i 92 μ M (20,7 μ g/ml). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μ M (0,5 μ g/ml), 3,1 μ M (0,7 μ g/ml) i 10,2 μ M (2,3 μ 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 jednogodzinnym wlewie dożylnym, C_{SSmaks} wynosiło 61,2 μ M (13,8 μ g/ml), a C_{SSmin} - 10,1 μ M (2,3 μ g/ml). W oddzielnej grupie noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia leczonych acyklowirem w dawkach 15 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin, występowało zbliżone zwiększenie stężeń, proporcjonalne do dawki, z C_{maks} wynoszącym 83,5 μ M (18,8 μ g/ml), a C_{min} - 14,1 μ M (3,2 μ 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 klirensiem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania leku w osoczu są niewielkie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godziny. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godzin. Stężenie leku w osoczu podczas dializy zmniejsza się o około 60%.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 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* właściwości mutagennych acyklowiru wskazują, że nie stanowi on zagrożenia genetycznego dla człowieka.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru.

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

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

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

W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium. Tekturowe pudełka zawierają 30 tabletek oraz ulotkę.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18429

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 01.07.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO