

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HASCOVIR, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny doustnej zawiera 400 mg acyklowiru (*Aciclovirum*), co odpowiada zawartości 80 mg acyklowiru w 1 ml zawiesiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan.

1 ml zawiera 450 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina doustna barwy białej o smaku i zapachu bananowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna jest wskazany:

- do leczenia zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*), w tym pierwotnego i nawracającego opryszczkowego zakażenia narządów płciowych (z wyjątkiem zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u noworodków oraz ciężkich zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u dzieci ze znacznie zmniejszoną odpornością);
- do zapobiegania nawrotom opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów z prawidłową odpornością;
- do zapobiegania zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością;
- do leczenia zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*)

Produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna należy podawać w dawce 200 mg acyklowiru (tj. 2,5 ml zawiesiny) pięć razy na dobę, mniej więcej co 4 godziny, z przerwą nocną. W tym przypadku dawka dobowa acyklowiru wynosi 1000 mg (co odpowiada 12,5 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml). Produkt leczniczy podaje się przez 5 kolejnych dni, ale w ciężkich zakażeniach pierwotnych kurację można przedłużyć.

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego, zalecaną dawkę można podwoić do 400 mg acyklowiru (tj. do 5 ml zawiesiny) lub rozważyć dożylne podawanie acyklowiru.

Podawanie acyklowiru należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia. W zakażeniach

nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian.

Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów z prawidłową odpornością

U pacjentów z prawidłową odpornością produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna należy podawać w dawce 200 mg acyklowiru (tj. po 2,5 ml zawiesiny) cztery razy na dobę, mniej więcej co 6 godzin. W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 800 mg (co odpowiada 10 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml).

U wielu pacjentów skuteczne oraz wygodniejsze może być podawanie produktu leczniczego Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna dwa razy na dobę, co 12 godzin, w zwiększonej dawce 400 mg acyklowiru (tj. 5 ml zawiesiny).

Zapobiegawczo można podawać acyklowir w dawce stopniowo zmniejszanej do 200 mg (tj. 2,5 ml zawiesiny) trzy razy na dobę, mniej więcej co 8 godzin, lub nawet dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

U niektórych pacjentów reakcja na zapobiegawcze podawanie produktu leczniczego występuje po zastosowaniu całkowitej dawki dobowej produktu leczniczego Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna odpowiadającej 800 mg acyklowiru na dobę (tj. 10 ml zawiesiny na dobę).

Stosowanie acyklowiru należy przerywać co 6 do 12 miesięcy w celu obserwacji ewentualnych zmian w przebiegu choroby.

Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością

W celu zapobiegania zakażeniu wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna należy podawać w dawce 200 mg acyklowiru (tj. 2,5 ml zawiesiny) cztery razy na dobę, mniej więcej co 6 godzin. W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 800 mg (co odpowiada 10 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml).

Pacjentom ze znacznie zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepieniu szpiku) lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego dawkę można podwoić do 400 mg acyklowiru (tj. do 5 ml zawiesiny) lub rozważyć dożylne podawanie acyklowiru.

Okres zapobiegawczego stosowania acyklowiru zależy od czasu trwania zagrożenia zakażeniem.

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

Produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna należy podawać w dawce 800 mg acyklowiru (tj. 10 ml zawiesiny), pięć razy na dobę, mniej więcej co 4 godziny, z przerwą nocną. W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 4000 mg (co odpowiada 50 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml na dobę). Leczenie prowadzi się przez 7 dni.

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

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

Dawkowanie u dzieci

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) oraz zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością

- Dzieci w wieku 2 lat i powyżej – dawka jak zalecana dla dorosłych w tym wskazaniu.
- Dzieci w wieku poniżej 2 lat – połowa dawki zalecanej dla dorosłych w tym wskazaniu.

Leczenie zakażeń wirusem ospy wietrznej

- Dzieci w wieku od 6 lat – 800 mg acyklowiru (tj. 10 ml zawiesiny) cztery razy na dobę.
W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 3200 mg (co odpowiada 40 ml zawiesiny)

- doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml).
- Dzieci w wieku od 2 do 5 lat – 400 mg acyklowiru (tj. 5 ml zawiesiny) cztery razy na dobę. W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 1 600 mg (co odpowiada 20 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml).
 - Dzieci w wieku poniżej 2 lat – 200 mg acyklowiru (tj. 2,5 ml zawiesiny) cztery razy na dobę. W tym przypadku dawka dobową acyklowiru wynosi 800 mg (co odpowiada 10 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml).

Dawkę zalecaną dla dzieci można też określić dokładniej według następującego schematu: 20 mg acyklowiru (co odpowiada 0,25 ml zawiesiny doustnej Hascovir, 400 mg/5 ml) na każdy kg masy ciała (do maksymalnej dawki 800 mg) cztery razy na dobę. Leczenie acyklowirem należy kontynuować przez 5 kolejnych dni.

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzenia czynności nerek, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawkowania acyklowiru (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

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

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność podając acyklowir pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Podczas leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej lub zapobiegania im u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych nie doprowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania produktu leczniczego dożylnie. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg acyklowiru dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przed użyciem butelkę należy energicznie wstrząsnąć. Do opakowania dołączona jest strzykawka doustna umożliwiająca odmierzenie odpowiedniej dawki produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono nadwrażliwość na acyklowir, walacyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania acyklowiru w postaci dożylniej lub podczas stosowania dużych dawek doustnych (np. w przypadku leczenia półpaśca i podawania dawki

4 g acyklowiru na dobę), aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek. W tym celu należy zapewnić pacjentowi właściwy stan nawodnienia organizmu.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek zwiększa się podczas stosowania innych leków wykazujących działanie nefrotoksyczne.

Acyklowir jest wydalany z organizmu przez nerki, dlatego u osób z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkowanie acyklowiru (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzenia czynności nerek, dlatego w tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki acyklowiru.

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek należą do grup podwyższonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego i dlatego wymagana jest uważna obserwacja pacjentów obu grup. Zgłaszane dotąd objawy były zwykle przemijające i ustępowały po przerwaniu podawania acyklowiru (patrz punkt 4.8).

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 lub wielokrotne podanie acyklowiru u pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością może spowodować selekcję szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na acyklowir, które mogą nie reagować na dalsze leczenie tą substancją.

Produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna zawiera parahydroksybenzoesan propylu i parahydroksybenzoesan metylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy Hascovir, 400 mg/5 ml, zawiesina doustna zawiera 450 mg sorbitol w 1 ml, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest aktywnie transportowany do kanalików nerkowych i wydalany głównie w postaci niezmienionej. Jakkolwiek leki podawane jednocześnie z acyklowirem, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu krwi. Probenecyd i cymetydyna zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru.

Podobnie do zwiększenia stężenia w osoczu krwi acyklowiru i jego nieczynnego metabolitu – mykofenolanu mofetylu (leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach) może dojść podczas ich jednoczesnego podawania. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru.

Wyniki stosowania acyklowiru i teofiliny uzyskane u pięciu mężczyzn wskazują, że jednoczesne ich stosowanie powoduje zwiększenie AUC teofiliny o około 50%. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące zdrowia potomstwa kobiet przyjmujących acyklowir podczas ciąży dowodzą występowania pewnych zaburzeń. Nie wykazano jednak zwiększenia ilości wad wrodzonych występujących wśród potomstwa pacjentek narażonych na acyklowir w porównaniu do populacji ogólnej. Stwierdzone przypadki wad wrodzonych nie wykazywały cech umożliwiających

potwierdzenie ich związku przyczynowego z prowadzonym leczeniem. Wyniki standardowych badań skutków ogólnoustrojowego podawania acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie wskazują na jego działanie embriotoksyczne ani teratogenne. Podczas niestandardowych badań przeprowadzonych u samic szczurów obserwowano wystąpienie wad u płodów jedynie po podskórnym podaniu na tyle wysokich dawek acyklowiru, które u matek wywoływały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści z leczenia u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń dla płodu.

Dane z badań toksycznego wpływu na reprodukcję – patrz punkt 5.3.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu 200 mg acyklowiru pięć razy na dobę, jego stężenie w mleku kobiecym wynosiło od 60% do 410% stężenia leku mierzonego w osoczu krwi. Takie stężenie acyklowiru w mleku matki mogłoby spowodować przyjmowanie przez niemowlę dawki dobowej do 0,3 mg acyklowiru/kg masy ciała. Dlatego należy zachować ostrożność podając lek kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność kobiet.

Wyniki uzyskane podczas badania z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu, otrzymujących doustnie do 1 g acyklowiru na dobę przez okres do 6 miesięcy wskazują na brak znaczącego klinicznie wpływu acyklowiru na liczbę, morfologię lub ruchliwość ludzkich plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rozpatrując zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy brać pod uwagę jego stan kliniczny oraz profil działań niepożądanych acyklowiru.

Nie przeprowadzono badań dotyczących 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

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością występowania określoną następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo rzadko:	niedokrwistość, zmniejszenie ilości krwinek białych, małopłytkowość.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko:	reakcja anafilaktyczna.
<i>Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	bóle głowy, zawroty głowy.
Bardzo rzadko:	pobudzenie, splątanie, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia wymowy, omamy, drgawki, senność, śpiączka, objawy psychiatryczne, encefalopatia.

	Powyższe zdarzenia są zwykle przemijające i na ogół stwierdzone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Rzadko:	duszność.
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Rzadko:	przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby, żółtaczka.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	wysypki (w tym z nadwrażliwości na światło), świąd.
Niezbyt 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.
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
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 produktu leczniczego. W wyjątkowych przypadkach może jednak dojść do ostrej niewydolności nerek.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
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, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.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 do 20 g acyklowiru zwykle nie wywołuje objawów zatrucia. Nieumyślne, powtarzające się doustne przedawkowanie acyklowiru przez okres kilku dni było związane z wystąpieniem objawów ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) i neurologicznych (ból głowy, splątanie).

Po dożylnym przedawkowaniu acyklowiru zaobserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, azotu mocznikowego we krwi i następnie niewydolność nerek. W takich przypadkach opisywano również wystąpienie objawów neurologicznych, w tym splątania, omamów, pobudzenia, napadów drgawek i śpiączki.

Postępowanie

Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania acyklowiru i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

Hemodializa znacząco zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi, dlatego też może być brana pod uwagę jako alternatywne postępowanie w przypadku wystąpienia objawów jego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptyazy.

Kod ATC: J 05A B01.

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).

Mechanizm działania

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze. W komórkach nie zakażonych wirusami wrażliwymi na acyklowir 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 acyklowir. Większość wyizolowanych szczepów o zmniejszonej drażliwości wykazuje względną niedobór TK, jednak opisano także szczepy ze zmienioną wirusową TK lub polimerazą DNA. W badaniach *in vitro* wykazano również możliwość powstania szczepów HSV o zmniejszonej drażliwości. Nie jest znana zależność pomiędzy określoną *in vitro* drażliwością wirusa HSV na acyklowir, a kliniczną reakcją na leczenie acyklowirem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acyklowir tylko częściowo wchłania się z przewodu pokarmowego.

W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{SSmaks}) po podawaniu 200 mg acyklowiru co 4 godziny wynosi 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), a odpowiednie stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosi 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Po podawaniu leku w dawkach 400 mg i 800 mg acyklowiru podawanych co 4 godziny C_{SSmaks} wynosi odpowiednio 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) i 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$), a C_{SSmin} 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) i 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. U dorosłych średnie stężenia maksymalne (C_{SSmaks}) po jednogodzinnej infuzji dożylną acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) i 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) i 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg acyklowiru/kg mc. podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg acyklowiru/kg mc., dawkę 500 mg acyklowiru/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych stężenia C_{SSmaks} i C_{SSmin} .

U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia otrzymujących 10 mg acyklowiru/kg mc. co 8 godzin w jednogodzinnej infuzji dożylną, C_{SSmaks} wynosiło 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$), a C_{SSmin} - 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). W oddzielnej grupie noworodków i niemowląt otrzymujących 15 mg acyklowiru/kg mc. co 8 godzin występowało zbliżone zwiększenie stężeń, proporcjonalne do dawki, z C_{max} wynoszącym 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$), a C_{min} 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$). Okres półtrwania acyklowiru w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godziny.

Dystrybucja

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 acyklowiru z miejsca wiązania przez inne leki.

Metabolizm

Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina.

Eliminacja

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. Najistotniejszy metabolit acyklowiru (9-karboksymetoksymetyloguanina) jest wydalany z moczem w ilości odpowiadającej ok. 10-15% podanej dawki.

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 przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godz. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godz.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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%.

Stężenie acyklowiru w osoczu krwi podczas dializy zmniejsza się o ok. 60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań właściwości mutagennych acyklowiru wykonanych *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że nie stanowi on zagrożenia genetycznego dla człowieka.

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

Podczas standardowych badań ogólnoustrojowe podanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie prowadziło do wystąpienia działania embriotoksycznego ani teratogennego.

Podczas badań niestandardowych zaobserwowano wystąpienie wad płodów szczurzych jedynie po podskórnym podaniu matkom na tyle wysokich dawkach acyklowiru, które prowadziły do wystąpienia objawów działania toksycznego. 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 zaprzestaniu podawania.

Wyniki uzyskane podczas badań dwóch pokoleń myszy wskazują, że acyklowir podawany doustnie nie ma żadnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły niekryształizujący (E 420)

Glicerol E (422)

Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Aromat bananowy AR0476

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego – 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego (typ III), zawierająca nie mniej niż 150 ml zawiesiny, zamknięta zakrętką polietylenową z korkiem i pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. Do opakowania dołączona jest strzykawka doustna o pojemności 5 ml, skalowana co 0,25 ml, wykonana z polietylenu lub polietylenu i polistyrenu.

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.

ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław

tel.: + 48 71 352 95 22

fax: +48 71 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO