CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Heviran Comfort, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nawrotowej opryszczki warg i twarzy wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u dorosłych.

Produkt leczniczy może być stosowany jedynie u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano zakażenie wirusem opryszczki pospolitej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Produkt leczniczy należy podawać doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę, co 4 godziny (z przerwą nocną), przez 5 dni.
W zakażeniach nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zalecane doustne dawkowanie produktu 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 dwa razy na dobę, co około 12 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min, o sposobie dawkowania acyklowiru może zadecydować wyłącznie lekarz.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min, o sposobie dawkowania acyklowiru może zadecydować wyłącznie lekarz, który odpowiednio dostosuje dawkę leku (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek). W czasie leczenia należy pić dużo płynów.

Sposób podawania
Tabletki należy połykać popijając wodą. Produkt można stosować niezależnie od posiłków.

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

Produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza odwodnionych lub otrzymujących jednocześnie inne leki mogące uszkodzić nerki. Podczas podawania acyklowiru należy zapewnić pacjentowi odpowiednią podaż płynów, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2) oraz u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6), bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego przez osoby z obniżoną odpornością (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażone wirusem HIV) bez konsultacji z lekarzem. Osoby z obniżoną odpornością powinny skonsultować się z lekarzem w sprawie leczenia jakiegokolwiek zakażenia.

Pacjenci, u których wystąpiła szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka wargowa, powinni zwrócić się do lekarza.

W przypadku zauważenia częstszych (> 6 w ciągu roku) i dłużej trwających (po 5 dniach terapii brak pozytywnych efektów leczenia) niż dotychczas nawrotów opryszczki, z bardziej nasilonymi objawami klinicznymi (m.in. gdy po 3-4 dniach terapii powstają nowe ogniska zakażenia), należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ może to świadczyć o niedoborze odporności lub zaburzeniach wchłaniania wymagających diagnostyki i potrzebie innego dawkowania leku. W tych przypadkach o sposobie dawkowania acyklowiru może zadecydować wyłącznie lekarz.

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. Jakiekolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna w wyniku działania takiego mechanizmu zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężeń acyklowiru w osoczu i nieaktywnego 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 indeks 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

U kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią produkt może być stosowany tylko po wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

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.

Produkt może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwane korzyści ze stosowania leku u matki przewyższają 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 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 obsługiwania maszyn

Podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy brać pod uwagę jego stan kliniczny i profil działań niepożądanych acyklowiru.
Nie przeprowadzono badań wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA:
bardzo często (≥ 1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥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 objawy są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub z innymi czynnikami predysponującymi.

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 zwiększanie stężenia bilirubiny oraz 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, 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).

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.

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 µg/ml), a odpowiednie stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosi 1,8 µM (0,4 µg/ml).
Po podawaniu leku w dawkach 400 mg i 800 mg co 4 godz. C_{SSmaks} wynosi odpowiednio 5,3 µM (1,2 µg/ml) i 8 µM (1,8 µg/ml), a C_{SSmin} 2,7 µM (0,6 µg/ml) i 4 µM (0,9 µg/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 µM (5,1 µg/ml), 43,6 µM (9,8 µg/ml) i 92 µM (20,7 µg/ml). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 µM (0,5 µg/ml), 3,1 µM (0,7 µg/ml) i 10,2 µM (2,3 µg/ml). Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m^2 powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m^2 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 µM (13,8 µg/ml), a C_{SSmin} - 10,1 µM (2,3 µg/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 µM (18,8 µg/ml), a C_{min} - 14,1 µM (3,2 µg/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 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 temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium.
Opakowanie zawiera 25 tabletek, umieszczonych w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta.

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. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18427

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

07.05.2020 r.

Charakterystyka zgodna z zawiadomieniem DZL-ZLN.4020.527.2020.2.DJ z dn.07.05.2020 r.