

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține aciclovir sodic echivalent cu aciclovir 25 mg.

Fiecare flacon a 10 ml concentrat conține aciclovir sodic echivalent cu aciclovir 250 mg.

Fiecare flacon a 20 ml concentrat conține aciclovir sodic echivalent cu aciclovir 500 mg.

Fiecare flacon a 40 ml concentrat conține aciclovir sodic echivalent cu aciclovir 1 g.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține 2,67 mg sodiu (aproximativ 0,116 mmol).

Pentru lista tuturor a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

O soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră, disponibilă în flacon din sticlă. Atunci când este examinată în condiții adecvate de vizibilitate, aceasta ar trebui să fie practic lipsită de particule străine.

Valoarea pH-ului este cuprinsă între 10,7 și 11,7.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Acciclovir Accord este indicat pentru:

- tratamentul și profilaxia infecțiilor cu herpes simplex
la pacienții supuși transplantului de măduvă osoasă
în timpul tratamentului de remisie-inducție al pacienților cu leucemie acută
- tratamentul
infecțiilor primare și recurente ale varicelei zoster la pacienții imunodeprimați
zona zoster severă (infecții recurente ale varicelei zoster) la pacienții cu răspuns imun normal.
herpes genital inițial sever
encefalită cu virus *herpes simplex*
infecție herpetică neonatală

4.2. Doze și mod de administrare

Aciclovir Accord trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă lentă cu durată de o oră.

Aciclovir Accord nu trebuie administrat niciodată sub formă de injectare în bolus (vezi și pct. 6.6).

Durata tratamentului

La pacienții cu encefalită cu virus *herpes simplex*, durata tratamentului cu Aciclovir Accord este de 10 zile. La pacienții cu infecție herpetică neonatală, durata tratamentului cu Aciclovir Accord este de obicei de 14-21 zile.

La pacienții cu alte infecții cu virus *herpes simplex* și la pacienții cu herpes zoster, durata tratamentului cu Aciclovir Accord este de obicei de 5 zile. Cu toate acestea, durata tratamentului la acești pacienți depinde de starea pacientului și de răspunsul la tratament.

Durata administrării profilactice a Aciclovir Accord este determinată de perioada de risc.

Doza la adulți și adolescenți > 12 ani

La pacienții cu infecții cu virus *herpes simplex* (cu răspuns imun normal sau deficitar) și la pacienții cu infecții ale varicelei zoster (cu răspuns imun normal), doza de Aciclovir Accord este de 5 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore, la pacienții cu funcție renală normală.

La pacienții imunodeprimați cu infecții ale varicelei zoster și la pacienții cu encefalită cu virus *herpes simplex*, doza de Aciclovir Accord este de 10 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore, la pacienții cu funcție renală normală.

Doza la nou-născuți, sugari și copii ≤ 12 ani

Doza de Aciclovir Accord la sugari și copii poate fi calculată pe baza greutății corporale.

La copiii cu infecții cu virus *herpes simplex* (cu răspuns imunitar normal sau deficitar) și la copii cu infecții cu virus varicelo-zosterian (cu răspuns imun normal), doza de Aciclovir Accord este de 10 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore la copiii cu funcție renală normală.

La copiii imunodeprimați cu infecții cu virus varicelo-zosterian și la copiii cu encefalită determinată de virusul *herpes simplex*, doza de Aciclovir Accord este de 20 mg/kg de greutate corporală la fiecare 8 ore la copiii cu funcție renală normală.

La pacienții cu insuficiență renală, doza de aciclovir trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale (vezi „Doza la pacienții cu insuficiență renală”).

Regimul recomandat pentru tratamentul herpesului neonatal cunoscut sau suspectat este de 20 mg/kg greutate corporală de Aciclovir Accord la fiecare 8 ore timp de 21 de zile pentru boala diseminată și boala SNC sau timp de 14 zile pentru boală limitată la piele și la membranele mucoase. Pacienții cu insuficiență renală necesită o doză modificată în mod corespunzător, în funcție de gradul de afectare (a se vedea "Doza la pacienții cu insuficiență renală").

Doza la pacienții vârstnici (peste 65 de ani)

Trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei insuficiențe renale la vârstnici și doza trebuie ajustată în mod corespunzător (vezi "Doza la pacienții cu insuficiență renală"). Trebuie menținută o hidratare adecvată.

Doza la pacienții cu insuficiență renală

Se recomandă prudență la administrarea Aciclovir Accord la pacienții cu insuficiență renală. Trebuie menținută o hidratare adecvată.

Ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală se bazează pe clearance-ul creatininei, în unități de ml/min pentru adulți și adolescenți și în unități de ml/min/1,73m² pentru sugari și copii cu vârsta sub 13 ani. Se sugerează următoarele ajustări ale dozei:

Tabelul 1: Ajustări ale dozei recomandate la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani cu insuficiență renală pentru tratamentul infecțiilor cu virusul herpes simplex sau cu virusul varicelo-zosterian

Clearance-ul creatininei	Doza pentru infecție cu virus herpes simplex sau cu virus varicelo-zosterian	Doza pentru encefalită determinată de virusul herpes simplex sau pentru pacienți imunodeprimați cu infecție cu virus varicelo-zosterian
25 - 50 ml/min	5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 12 ore	10 mg/kg greutate corporală, la fiecare 12 ore
10 - 25 ml/min	5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore	10 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore
0 - 10 ml/min	2,5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore	5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore
Pacienți cu hemodializă	2,5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore după dializă	5 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 ore după dializă

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare de 50 ml/min.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta de până la 12 ani, inclusiv cu insuficiență renală pentru tratamentul infecțiilor cu virusul herpes simplex sau cu virusul varicelo-zosterian

Clearance-ul creatininei	Doza pentru infecție cu virus herpes simplex sau cu virus varicelo-zosterian	Doza pentru encefalită determinată de virusul herpes simplex sau pentru pacienți imunodeprimați cu infecție cu virus varicelo-zosterian
25 - 50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/kg greutate corporală, administrată de două ori pe zi	20 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi
10 - 25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi	10 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi
0 - 10 ml/min/1,73 m ²	2,5 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi	5 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi
Pacienți cu hemodializă	2,5 mg/kg greutate corporală administrată la de două ori pe zi după dializă	5 mg/kg greutate corporală administrată de două ori pe zi după dializă

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare de 50 ml/min.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la aciclovir sau valaciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Doza administrată intravenos poate fi administrată prin perfuzie cu durată de o oră pentru a preveni precipitarea aciclovirului în rinichi; medicamentul nu trebuie administrat sub formă de injecție rapidă sau în bolus.

Aciclovirul este eliminat renal, prin urmare doza trebuie scăzută la pacienții cu insuficiență renală. De asemenea, la pacienții vârstnici, care prezintă un risc crescut de insuficiență renală, doza trebuie întotdeauna scăzută în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.2). Aceste grupe de pacienți prezintă un risc mai mare de reacții adverse neurologice și, prin urmare, trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția acestor reacții adverse. În cazurile raportate, aceste reacții adverse au fost de obicei reversibile și au dispărut imediat ce tratamentul cu Aciclovir Accord a fost oprit (vezi pct. 4.8).

Trebuie asigurat un echilibru hidroelectrolitic adecvat la pacienții cărora li se administrează Aciclovir Accord. De asemenea, trebuie avută în vedere funcția renală la pacienții cărora li se administrează doze mari de Aciclovir Accord, de exemplu datorită encefalitei herpetice, în special la pacienții care sunt deshidratați sau au funcție renală redusă.

Riscul de afectare a funcției renale crește atunci când este utilizat în asociere cu alte medicamente nefrotoxice. Se recomandă prudență la administrarea aciclovirului intravenos în asociere cu medicamente nefrotoxice.

Ciclurile prelungite sau repetate de tratament cu aciclovir la pacienții cu imunodepresie severă pot duce la selectarea virusurilor cu sensibilitate redusă care nu mai răspund la aciclovir (vezi pct. 5.1).

La pacienții obezi cărora li se administrează aciclovir intravenos în funcție de greutatea lor corporală reală, se pot măsura concentrații plasmatice crescute (vezi 5. 2 Proprietăți farmacocinetice). Prin urmare, trebuie luată în considerare o reducere a dozei la pacienții obezi și, în special, la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții vârstnici.

Acest medicament conține sodiu 26,7 mg per flacon de 10 ml, echivalent cu 1,41% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult, 53,4 mg sodiu per flacon de 20 ml, echivalent cu 2,82% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult și 106,8 mg sodiu per flacon de 40 ml, echivalent cu 5,65% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru unadult.

4.5. Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovirul este eliminat în principal nemetabolizat în urină prin secreție tubulară renală activă. Orice medicamente administrate concomitent care interferează cu acest mecanism pot crește concentrațiile plasmatice ale aciclovirului. Probenecidul și cimetidina cresc ASC a aciclovirului prin acest mecanism și reduc clearance-ul renal al aciclovirului. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei din cauza indicelui terapeutic larg al aciclovirului.

La pacienții cărora li se administrează aciclovir intravenos este necesară prudență în timpul administrării concomitente cu medicamente care concurează cu aciclovirul pentru eliminare, din cauza potențialului de creștere a concentrațiilor plasmatice ale unuia sau ambelor medicamente sau ale metabolizilor acestora. Au fost evidențiate creșteri ale ASC plasmatice ale aciclovirului și ale metabolitului inactiv al micofenolatului de mofetil, un agent imunosupresor utilizat la pacienții cu transplant, atunci când medicamentele sunt administrate concomitent.

Dacă **litiul** este administrat concomitent cu doze mari de aciclovir i.v., concentrația serică de litiu trebuie monitorizată cu atenție din cauza riscului de toxicitate al litiului.

De asemenea, este necesară precauție (cu monitorizarea modificărilor funcției renale) dacă se administrează Aciclovir Accord intravenos cu medicamente care afectează alte aspecte ale fiziologiei renale (de exemplu ciclosporină, tacrolimus).

Un studiu experimental efectuat la cinci subiecți de sex masculin indică faptul că tratamentul concomitent cu aciclovir crește ASC a **teofilinei** totale administrate, cu aproximativ 50%. Se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatice în timpul tratamentului în asociere cu aciclovir.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există informații privind efectul aciclovirului asupra fertilității la femei.

Într-un studiu efectuat la 20 pacienți de sex masculin cu spermogramă normală, s- a demonstrat că aciclovirul administrat oral în doze de până la 1 g pe zi timp de până la șase luni nu are niciun efect semnificativ clinic asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozozilor (vezi pct. 5.2).

Sarcina

Nu există date suficiente la om privind administrarea intravenoasă a aciclovirului în timpul sarcinii. Datele privind utilizarea orală în timpul unui număr mare de sarcini nu arată efecte dăunătoare ale

aciclovirului asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou-născutului. Datele din studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni este necunoscut, dar probabil scăzut. Din datele cunoscute nu reiese existența niciunui pericol privind utilizarea pe termen scurt a aciclovirului în indicații severe. Utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul așteptat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Aciclovirul se excretă în laptele uman în cantități limitate. Cantitatea maximă pe care copilul o poate ingera prin laptele matern este doar un mic procent din doza permisă pentru sugari. Prin urmare, nu există nicio obiecție cu privire la alăptare în cazul tratamentului de scurtă durată. În utilizare prelungită, se recomandă întreruperea alăptării.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aciclovirul administrat în perfuzie intravenoasă este utilizat în general la pacienți spitalizați, iar informațiile privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sunt de obicei nesemnificative. Nu au existat studii care să evalueze efectul aciclovirului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Categoriile de frecvență asociate evenimentelor adverse de mai jos sunt estimative. Pentru majoritatea evenimentelor, nu au fost disponibile date adecvate pentru evaluarea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse poate varia în funcție de indicație.

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență: Foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, foarte rare $< 1/10.000$.

Tulburări hematologice și limfatice:

Mai puțin frecvente: scăderea parametrilor hematologici (anemie, trombocitopenie, leucopenie).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: anafilaxie.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos:

Foarte rare: cefalee, amețală, agitație, confuzie, tremor, ataxie, dizartrie, halucinații, simptome psihotice, convulsii, somnolență, encefalopatie, comă.

Evenimentele de mai sus sunt, în general, reversibile și, de obicei, raportate la pacienții cu insuficiență renală sau alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare:

Frecvente: flebită.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: dispnee.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață, vărsături.

Foarte rare: diaree, durere abdominală.

Tulburări hepatobiliare:

Frecvente: creșteri reversibile ale valorilor enzimelor hepatice.

Foarte rare: creșteri reversibile ale bilirubinei, icter, hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: prurit, urticarie, erupții cutanate (care includ fotosensibilitate).

Foarte rare: angioedem.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Frecvente: creșterea ureei sanguine și creatininei.

Creșteri rapide ale valorilor ureei sanguine și creatininei sunt considerate a fi legate de valorile plasmatiche maxime și starea de hidratare a pacientului. Pentru a evita acest efect medicamentul nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus; administrați medicamentul prin perfuzie lentă cu durată de o oră.

Foarte rare: insuficiență renală, insuficiență renală acută și dureri renale.

Trebuie menținută o hidratare adecvată. Insuficiență renală, de obicei, răspunde rapid la rehidratarea pacientului și/sau reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului. Cu toate acestea, progresia la insuficiență renală acută poate apărea în cazuri excepționale.

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiență renală și cristalurie.

Tulburări generale și la locul de administrare:

Foarte rare: fatigabilitate, febră, reacții inflamatorii locale.

Reacții inflamatorii locale severe care au dus uneori la necroză cutanată au apărut atunci când aciclovirul a extravazat în țesuturile învecinate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice posibilă reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Supradozajul cu aciclovir intravenos a determinat creșterea creatininei serice, azotului ureic sanguin și ulterior creșterea gradului de insuficiență renală. În asociere cu supradozajul au fost descrise efecte neurologice, care au inclus confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Hemodializa îmbunătățește semnificativ eliminarea aciclovirului din sânge și, prin urmare, poate fi considerată o opțiune în conduita terapeutică a supradozajului cu acest medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB01.

Mecanism de acțiune

Aciclovirul este un analog nucleozidic purinic de sinteză cu activitate inhibitoare *in vitro* și *in vivo* împotriva asupra virusurilor herpetice umane, incluzând virusul herpes simplex tip 1 și 2 și virusul

varicelo-zosterian (VVZ), virusul Epstein Barr (VEB) și citomegalovirusul (CMV). Pe culturi celulare, aciclovirul este cel mai activ față de VHS tip1, iar activitatea lui scade în ordinea (în ordinea descrescătoare a potenței) VHS-2, VVZ, VEB și CMV.

Activitatea inhibitorie a aciclovirului pentru VHS-1, VHS-2, VVZ și VEB este foarte selectivă. Enzima timidin-kinază (TK) din celulele normale, neinfectate, nu utilizează aciclovirul în mod eficient ca substrat, prin urmare toxicitatea asupra celulelor gazdă de mamifere este scăzută; cu toate acestea, TK codificat de VHS, VVZ și VEB convertește aciclovirul în monofosfat de aciclovir, un analog nucleozidic, care este convertit în continuare în difosfat și, în cele din urmă, în trifosfat de către enzimele celulare. Aciclovir trifosfat interferează cu polimeraza ADN virală și inhibă replicarea ADN-ului viral cu încetarea lanțului rezultat după incorporarea sa în ADN-ul viral.

Mecanism de rezistență

Rezistența se datorează de obicei unui fenotip de TK deficitar, însă au fost raportate și modificări ale TK viral sau ale polimerazei AND-ului viral.

Sensibilitate

Curele prelungite sau repetate de aciclovir la pacienții imunodeprimați sever pot duce la selectarea virusurilor cu sensibilitate redusă care nu mai răspund la tratamentul cu aciclovir. Expunerea in vitro a virusurilor herpes simplex la aciclovir poate duce, de asemenea, la apariția unor tulpini mai puțin sensibile. Relația dintre susceptibilitatea in vitro a izolatelor de HSV și răspunsul clinic la terapia cu aciclovir nu este clară.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La adulți, concentrațiile plasmatice maxime medii la starea de echilibru (C^{ss}_{max}) după o perfuzie de o oră de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg și 15 mg/kg au fost de 22,7 micromoli (5,1 micrograme/ml), 43,6 micromoli (9,8 micrograme/ml), 92 micromoli (20,7 micrograme/ml) și respectiv 105 micromoli (23,6 micrograme/ml). Concentrațiile minime corespunzătoare (C^{ss}_{min}) 7 ore mai târziu au fost de 2,2 micromoli (0,5 microgram/ml), 3,1 micromoli (0,7 microgram/ml), 10,2 micromoli (2,3 microgram/ml) și, respectiv, 8,8 micromoli (2,0 microgram/ml). La copiii cu vârsta de peste 1 an au fost observate valori medii similare ale concentrațiilor maxime (C^{ss}_{max}) și minime (C^{ss}_{min}) atunci când o doză de 250 mg/ m² a fost înlocuită cu 5 mg/kg și o doză de 500 mg/ m² a fost înlocuită cu 10 mg/kg. La nou-născuții (cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg administrate prin perfuzie pe o perioadă de o oră la fiecare 8 ore, s-a constatat că C^{ss}_{max} a fost de 61,2 micromoli (13,8 micrograme/ml) și C^{ss}_{min} a fost de 10,1 micromoli (2,3 micrograme/ml). Un grup separat de nou-născuți tratați cu 15 mg/kg la fiecare 8 ore a prezentat creșteri aproximativ proporționale cu doza, cu o C_{max} de 83,5 micromoli (18,8 micrograme/ml) și o C_{min} de 14,1 micromoli (3,2 micrograme/ml).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție de 26 L indică faptul că aciclovirul este distribuit în apa totală a corpului. Valorile aparente după administrarea orală (V_d/F) au variat între 2,3 și 17,8 l/kg. Deoarece legarea la proteinele plasmatice este relativ scăzută (9 până la 33%), nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase care implică deplasarea la locul de legare. Concentrația în lichidul cefalorahidian este de aproximativ 50% din concentrația plasmatică corespunzătoare la starea de echilibru.

Metabolizare

Aciclovirul este excretat predominant neschimbat de către rinichi. Singurul metabolit urinar cunoscut este 9-carboximetoximetilguanina și reprezintă 10-15% din doza excretată în urină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al aciclovirului la pacienții adulți cu funcție renală normală este de aproximativ 2,9 ore. După administrarea intravenoasă, cea mai mare parte a medicamentului este excretată neschimbată de către rinichi. Clearance-ul renal al aciclovirului este substanțial mai mare decât clearance-ul creatininei, ceea ce indică faptul că secreția tubulară, în plus față de filtrarea glomerulară,

contribuie la eliminarea renală a medicamentului. 9-carboximetoximetilguanina este singurul metabolit semnificativ al aciclovirului și reprezintă 10-15% din doza excretată în urină.

La nou-născuții (cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 luni) tratați cu 10 mg/kg aciclovir, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 3,8 ore.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici, clearance-ul corporal total scade odată cu înaintarea în vârstă și este asociat cu scăderi ale clearance-ului creatininei, deși există puține modificări ale timpului terminal de înjumătățire plasmatică.

La pacienții cu insuficiență renală cronică s-a constatat că timpul de înjumătățire terminal mediu este de 19,5 ore. Timpul de înjumătățire mediu al aciclovirului în timpul hemodializei a fost de 5,7 ore. Valorile plasmatiche de aciclovir au scăzut cu aproximativ 60% în timpul dializei.

Pacienții obezi cărora li s-au administrat doze intravenoase de aciclovir bazate pe greutatea corporală totală au avut concentrații maxime mai mari decât pacienții cu greutate corporală normală care au primit o doză bazată pe greutatea corporală totală. Cu toate acestea, la pacienții cu obezitate morbidă (n=7) cărora li s-au administrat doze intravenoase de aciclovir bazate pe greutatea corporală ideală și nu pe greutatea corporală totală, concentrațiile maxime au fost cu 29,3% mai mici decât la pacienții cu greutate corporală normală care au primit o doză bazată pe greutatea corporală totală. Nu se cunosc consecințele concentrațiilor maxime mai scăzute în ceea ce privește eficacitatea.

5.3. Date de preclinice de siguranță

Mutagenitatea:

Rezultatele unei game largi de teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* indică faptul că este puțin probabil ca aciclovirul să prezinte un risc genetic pentru om.

Carcinogenitate:

Aciclovirul nu s-a dovedit cancerigen în studiile pe termen lung la șobolan și șoarece.

Teratogenitate:

Administrarea sistemică de aciclovir în testele standard acceptate la nivel internațional nu a produs efecte embriotoxice sau teratogene la iepure, șobolan sau șoarece.

Într-un test non-standard la șobolan au fost observate anomalii fetale, dar numai după doze suficient de mari administrate subcutanat, încât au determinat apariția toxicității materne. Relevanța clinică a acestor dovezi este incertă.

Fertilitate:

Au fost raportate efecte adverse, în mare măsură reversibile, asupra spermatogenezei în asociere cu toxicitatea globală la șobolan și câine, numai la doze de aciclovir cu mult mai mari decât dozele utilizate terapeutic. Studiile efectuate la două generații la șoarece nu au evidențiat niciun efect al aciclovirului (administrat oral) asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2. Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3. Perioada de valabilitate

18 luni.

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei (20-25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Atunci când diluarea se efectuează în condiții aseptice validate, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 de ore la temperatura camerei (sub 25°C).

Avertisment: Există o diferență în perioada de valabilitate în timpul utilizării după diluare pentru produse autorizate similare.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă de 10, 20 sau 50 ml (cu volume de umplere de 10, 20 și, respectiv, 40 ml), dop din cauciuc și sigiliu detașabil din aluminiu.

Flaconul este disponibil în cutii cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Numai pentru o singură utilizare. Aruncați orice soluție neutilizată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Din doza calculată, se determină numărul și concentrația corespunzătoare a flacoanelor care trebuie utilizate.

Administare:

Doza necesară de aciclovir trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă lentă cu durată de o oră. Aciclovir Accord poate fi administrat printr-o pompă de perfuzie cu viteză controlată.

Alternativ, Aciclovir Accord poate fi diluat în continuare pentru a se administra o concentrație de aciclovir de cel mult 5 mg/ml (0,5% m/v) pentru administrare prin perfuzie.

Adăugați volumul necesar de Aciclovir Accord la soluția perfuzabilă aleasă, conform recomandărilor de mai jos, și agitați bine pentru a asigura o amestecare adecvată.

Pentru copii și nou-născuți, unde se recomandă menținerea la minim a volumului de lichid de perfuzie, se recomandă ca diluarea să fie pe baza a 4 ml de soluție (100 mg aciclovir) adăugată la 20 ml de lichid de perfuzie.

Pentru adulți, se recomandă utilizarea pungilor de perfuzie care conțin 100 ml de lichid de perfuzie, chiar și atunci când aceasta ar genera o concentrație de aciclovir substanțial sub 0,5% m/v. Astfel, o pungă de perfuzie de 100 ml poate fi utilizată pentru orice doză cuprinsă între 250 mg și 500 mg aciclovir (10 și 20 ml soluție reconstituită), dar trebuie utilizată o a doua pungă de perfuzie pentru doze cuprinse între 500 mg și 1000 mg.

Când este diluat conform schemelor de tratament recomandate, este cunoscut că aciclovirul este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile și este stabil timp de până la 24 de ore la temperatura camerei (sub 25°C):

Perfuzie intravenoasă cu clorură de sodiu (0,45% și 0,9% m/v)
Clorură de sodiu (0,18% m/v) și glucoză (4% m/v) perfuzie intravenoasă
Clorură de sodiu (0,45% m/v) și glucoză (2,5% m/v) perfuzie intravenoasă
Perfuzie intravenoasă cu lactat de sodiu compus (Soluția Hartmann).

Aciclovirul diluat conform schemei de tratament de mai sus va genera o concentrație de aciclovir de cel mult 0,5% m/v.

Deoarece medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian, diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice complete, imediat înainte de utilizare, și orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Dacă soluția devine tulbure sau apare cristalizarea vizibilă înaintea sau în timpul perfuziei, soluția trebuie aruncată.

Compatibilitatea a fost demonstrată cu seringi din polipropilenă (PP), seturi de perfuzie pentru administrare intravenoasă din alte materiale decât policlorura de vinil (PVC) și punți de perfuzie din alte materiale decât policlorura de vinil (PVC).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa,
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16134/2025/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025