

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir Slavia 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține aciclovir 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Galben Amurg (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216), Azorubină (E 122).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari, cu cap de culoare roșu opac și corp de culoare alb opac, care conțin o pulbere granulată de culoare albă până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aciclovir Slavia este indicat pentru:

- tratamentul infecțiilor herpetice cutaneo-mucoase (inclusiv cu localizare genitală) primare sau recurente, determinate de virusul *herpes simplex* (VHS) (excluzând VHS neonatal și infecții severe cu VHS la copii imunodeprimați;
- prevenirea infecțiilor recurente determinate de VHS la pacienți imunocompetenți;
- tratamentul infecțiilor cu virus varicelo-zosterian (VVZ).

4.2 Doze și mod de administrare

La pacienții tratați cu doze mari de aciclovir trebuie asigurată o hidratare adecvată.

Adulți

Tratamentul infecțiilor determinate de VHS

Doza uzuală este de 200 mg aciclovir, fracționat în prize egale, administrat oral de 5 ori pe zi, la intervale de aproximativ 4 ore, cu pauză în timpul nopții. Durata tratamentului este de 5 zile; în infecțiile severe tratamentul poate fi prelungit.

În cazul pacienților cu o imunodeficiență severă (de exemplu, după transplant medular) sau pacienților cu malabsorbție, doza pentru o administrare poate fi crescută până la 400 mg aciclovir sau, alternativ, se poate lua în considerare tratamentul intravenos.

Pentru infecțiile primare, tratamentul trebuie început cât mai repede posibil după apariția infecției; în cazul infecțiilor recurente, se recomandă inițierea tratamentului la primele semne sau simptome de infecție.

Prevenirea infecțiilor recurente cu VHS la pacienții imunocompetenți (herpes cutaneo-mucos și herpes genital)

Doza recomandată este de 200 mg aciclovir, administrat oral de 4 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 ore.

Mulți pacienți răspund favorabil la un regim de 400 mg aciclovir, administrat oral de 2 ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore. Scăderea treptată a dozei la 200 mg aciclovir, administrat de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 8 ore sau chiar de 2 ori pe zi, o dată la 12 ore, poate fi eficace.

Unii pacienți pot dezvolta infecții în timpul tratamentului cu doze zilnice de 800 mg aciclovir.

Tratamentul trebuie întrerupt periodic la intervale de 6-12 luni pentru a evalua eventualele modificări ale sensibilității virale.

Prevenirea infecțiilor recurente cu VHS la pacienții imunodeprimați (herpes cutaneo-mucos și herpes genital)

Doza recomandată este de 200 mg aciclovir, administrat oral de 4 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 ore.

În cazul pacienților cu imunodeficiență severă (de exemplu, după transplant medular) sau al celor cu malabsorbție, doza pentru o administrare poate fi crescută până la 400 mg aciclovir sau, alternativ, poate fi luat în considerare tratamentul intravenos. Durata tratamentului preventiv se stabilește în funcție de perioada în care pacientul este supus riscului de infecție.

Tratamentul infecțiilor cu virus varicelo-zosterian (VVZ)

Doza recomandată este de 800 mg aciclovir, administrat oral de 5 ori pe zi, la intervale de 4 ore, cu pauză în timpul nopții. Durata tratamentului este de 7 zile.

În cazul pacienților cu imunodeficiență severă (de exemplu, după transplant medular) sau al celor cu malabsorbție, poate fi luat în considerare tratamentul intravenos.

Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil de la apariția infecției. Tratamentul are rezultate optime dacă este inițiat imediat după apariția erupției. Tratamentul varicelei la pacienții imunocompetenți trebuie început în decurs de 24 de ore de la apariția erupției.

Copii și adolescenți

Pentru tratamentul infecțiilor determinate de VHS, precum și pentru prevenirea acestora la imunodeprimați, doza pentru copiii cu vârsta de 2 ani și peste este egală cu cea recomandată la adulți, iar pentru copiii cu vârsta sub 2 ani doza recomandată este jumătate din doza pentru adulți.

Tratamentul varicelei

Copii cu vârsta peste 6 ani:	800 mg aciclovir pe zi în 4 doze egale
Copii cu vârsta între 2 și 5 ani:	400 mg aciclovir pe zi în 4 doze egale
Copii cu vârsta sub 2 ani:	200 mg aciclovir pe zi în 4 doze egale

Doza poate fi calculată mai exact în funcție de greutatea corporală: 20 mg aciclovir/kg (fără a depăși 800 mg), administrat oral de 4 ori pe zi.

Durata tratamentului este de 5 zile.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul infecțiilor cu VHS și al herpesului zoster la copii imunocompetenți.

Vârstnici

La vârstnici trebuie luată în considerare posibilitatea existenței insuficienței renale, iar doza trebuie ajustată corespunzător (vezi “Insuficiență renală” mai jos). Trebuie menținută hidratarea adecvată a pacienților vârstnici care iau doze mari de aciclovir oral.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în cazul administrării aciclovirului la pacienții cu insuficiență renală. Trebuie asigurată o hidratare adecvată. Pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor cu VHS la pacienții cu insuficiență renală, dozele orale recomandate la pacienții cu funcție renală normală nu duc la acumularea aciclovirului peste concentrația de siguranță stabilită pentru injectarea intravenoasă. Cu toate acestea, pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 mL/min) se recomandă reducerea dozelor la 200 mg aciclovir, administrate oral de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Pentru tratamentul infecțiilor cu VVZ, precum și pentru prevenire, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 mL/min), este necesară reducerea dozelor la 800 mg aciclovir, administrate oral de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore. Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 10-25 mL/min) este necesară reducerea dozelor la 800 mg aciclovir, administrate oral de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 8 ore.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece aciclovirul este eliminat pe cale renală, dozele la pacienții cu insuficiență renală trebuie reduse (vezi pct. 4.2). Deoarece pacienții vârstnici pot avea o funcție renală redusă, trebuie luată în considerare necesitatea reducerii dozelor la această categorie de pacienți. Atât pacienții vârstnici, cât și cei cu insuficiență renală, prezintă un risc crescut de a dezvolta reacții adverse neurologice și trebuie atent monitorizați pentru evidențierea acestor reacții. În cazurile raportate, aceste reacții au fost, în general, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

La câțiva pacienți imunocompromiși, la administrarea îndelungată sau în cure repetate, a fost observată apariția unor tulpini virale rezistente la aciclovir (vezi pct. 5.1).

Hidratare: Trebuie menținut un aport hidric corespunzător în cazul pacienților cărora li se administrează doze mari de aciclovir (de exemplu, în cazul tratamentului infecției cu virusul varicelo-zosterian, când doza zilnică este de 4 g).

Riscul de insuficiență renală este crescut prin utilizarea concomitentă cu alte medicamente nefrot toxice.

Datele existente în prezent din studii clinice nu sunt suficiente pentru a concluziona că tratamentul cu aciclovir reduce incidența complicațiilor asociate varicelei în cazul pacienților imunocompromiși.

Deoarece conține Galben Amurg (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E 218) și Azorubină (E 122), produsul Aciclovir Slavia pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovirul este eliminat în principal sub formă nemodificată în urină prin secreție tubulară renală activă. Orice medicament administrat concomitent, care se elimină prin acest mecanism, poate crește concentrația plasmatică a aciclovirului. Probenecidul și cimetidina cresc aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a aciclovirului prin acest mecanism și reduc

clearance-ul renal al acestuia. A fost observată creșterea ASC a aciclovirului și a metabolitului inactiv al *micofenolat mofetil* - un imunosupresor utilizat de pacienții care au suferit un transplant atunci când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Totuși, nu este necesară ajustarea dozelor, datorită indicelui terapeutic mare al aciclovirului. Un studiu experimental pe cinci subiecți de sex masculin indică faptul că terapia concomitentă cu aciclovir crește ASC pentru *teofilină* totală cu aproximativ 50%. Se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatice în timpul tratamentului concomitent cu aciclovir.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea aciclovirului va fi luată în considerare doar atunci când potențialele beneficii terapeutice maternel depășesc posibilitatea apariției unor riscuri necunoscute la făt.

După punerea pe piață, monitorizarea femeilor gravide tratate cu aciclovir a evidențiat efectele tuturor formulărilor. Concluziile nu au arătat o creștere a numărului de malformații congenitale între subiecții expuși la aciclovir, comparativ cu populația generală și anomaliile la naștere nu au dovedit trăsături comune sau unice care să sugereze o cauză comună. Administrarea sistemică de aciclovir în teste standard acceptate internațional nu a produs efecte embriotoxice sau teratogene la iepuri, șobolani sau șoareci. Într-un test non-standard la șobolani, au fost observate anomalii fetale, dar numai în urma unor doze subcutanate mari care au determinat toxicitate maternă. Relevanța clinică a acestor observații este incertă.

Alăptarea

După administrarea orală a dozelor de 200 mg de 5 ori pe zi, aciclovirul a fost detectat în laptele matern în concentrații de 0,6 - 4,1 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Aceste concentrații pot expune sugarii la doze de aciclovir de până la 0,3 mg/kg și zi. De aceea, se recomandă prudență atunci când aciclovirul este administrat femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Nu există informații cu privire la efectul aciclovirului asupra fertilității feminine umane. Într-un studiu de 20 de pacienți de sex masculin cu sperma normală, aciclovir administrat pe cale orală în doze de până la 1g pe zi, timp de până la șase luni s-a dovedit că nu are nici un efect clinic semnificativ asupra numărului de spermatozoizi, a motilității sau morfologiei (vezi la pct.5.2.).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele aciclovirului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, însă trebuie luate în considerare posibilele reacții adverse (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: anemie, leucopenie, trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: anafilaxie.

Tulburări psihice

Foarte rare: halucinații, simptome psihotice.

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

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeli.

Foarte rare: agitație, confuzie, tremor, ataxie, disartrie, convulsii, somnolență, encefalopatie, comă.

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: dispnee.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, diaree și dureri abdominale.

Tulburări hepatobiliare

Rare: creștere reversibilă a bilirubinemiei și a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Foarte rare: hepatită și icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv fotosensibilizare).

Mai puțin frecvente: urticarie, alopecie difuză accelerată. Alopecia difuză accelerată a fost asociată cu o largă varietate de afecțiuni și medicamente, relația cu tratamentul cu aciclovir fiind incertă.

Rare: angioedem.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: creștere a valorilor ureei sanguine și creatininemiei.

Foarte rare: insuficiență renală acută.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate, febră.

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 reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București, 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Aciclovirul este absorbit doar parțial din tractul gastro-intestinal. Nu au fost evidențiate efecte toxice la pacienții care au ingerat doze unice de până la 20 g aciclovir. Accidental, supradozajul repetat al aciclovirului administrat oral timp de mai multe zile a fost asociat cu tulburări gastro-intestinale (de exemplu: greață și vărsături) și tulburări neurologice (cefalee și confuzie).

Tratament

Pacienții trebuie monitorizați atent, pentru evidențierea semnelor de toxicitate. Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovirului din sânge, putând fi utilă în cazul supradozajului simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Aciclovir este un medicament antiviral cu activitate inhibitorie *in vivo* și *in vitro* asupra virusurilor herpetice umane, incluzând virusul herpes simplex tip 1 și 2 (VHS), și virusul varicelo-zosterian (VVZ). În culturile celulare, aciclovirul are cea mai intensă activitate împotriva VHS-1, urmat (în ordinea descrescătoare a activității) de VHS-2 și VVZ.

Activitatea inhibitorie a aciclovirului în cazul VHS-1, VHS-2, VVZ are o selectivitate mare. Enzima timidin-kinaza (TK) a celulelor normale, neinfectate, nu utilizează efectiv aciclovirul ca substrat, astfel încât toxicitatea la mamifere asupra celulelor gazdă este mică; TK codificată de VHS și VVZ convertește aciclovirul în aciclovir monofosfat, un analog nucleozidic care va fi ulterior convertit la difosfat și, în final, la trifosfat, de către enzimele celulare. Aciclovirul trifosfat interferează cu ADN - polimeraza virală și inhibă replicarea ADN-ului viral, producând terminarea sintezei lanțului după încorporarea sa în ADN-ul viral. Administrarea prelungită sau repetată de aciclovir la persoanele cu imunodeficiență severă poate determina selectarea unor tulpini virale cu sensibilitate redusă și, consecutiv, absența răspunsului la continuarea tratamentului. Au fost raportate tulpini cu TK virală sau ADN - polimerază virală modificate. *In vitro*, expunerea unor tulpini de VHS la aciclovir poate duce la apariția rezistenței. Relația dintre sensibilitatea tulpinilor de VHS, determinată *in vitro*, și răspunsul clinic la tratamentul cu aciclovir nu este clară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, aciclovir se absoarbe parțial de la nivelul tractului gastro-intestinal. După administrarea unor doze de 200 mg, la intervale de 4 ore, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de 3,1 micromol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), iar concentrația plasmatică minimă corespunzătoare (C_{min}) a fost de 1,8 micromol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). După administrarea unor doze de 400 mg, respectiv 800 mg, la intervale de 4 ore, valoarea C_{max} a fost de 5,3 micromol (1,2 $\mu\text{g/ml}$), respectiv 8 micromol (1,8 $\mu\text{g/ml}$), iar valoarea C_{min} a fost de 2,7 micromol (0,6 $\mu\text{g/ml}$), respectiv 4 micromol (0,9 $\mu\text{g/ml}$). La adulți, după administrarea perfuzabilă timp de 1 oră a 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg și 15 mg/kg, C_{max} la starea de echilibru a fost de 22,7 micromol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 micromol (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 micromol (20,7 $\mu\text{g/ml}$), respectiv 105 micromol (23,6 $\mu\text{g/ml}$). La starea de echilibru, C_{min} corespunzătoare după 7 ore a fost de 2,2 micromol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 micromol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 micromol (2,3 $\mu\text{g/ml}$), respectiv 8,8 micromol (2,0 $\mu\text{g/ml}$). La copii cu vârsta peste 1 an au fost observate valori similare ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru atunci când doza de 250 mg/m² a fost înlocuită cu 5 mg/kg, iar doza de 500 mg/m² a fost înlocuită cu 10 mg/kg. La nou-născuții și sugarii (cu vârsta între 0-3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg administrate în perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la intervale de 8 ore, C_{max} la starea de echilibru a fost de 61,2 micromol (13,8 $\mu\text{g/ml}$), iar C_{min} a fost de 10,1 micromol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Distribuție

Concentrația realizată în lichidul cefalorahidian reprezintă aproximativ 50% din concentrația plasmatică corespunzătoare. Legarea de proteinele plasmatică este relativ mică (9-33%) și nu se așteaptă interacțiuni medicamentoase care să implice deplasarea de pe situsurile de legare.

Eliminare

La adulți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a aciclovirului după administrare intravenoasă este în medie de 2,9 ore. Cea mai mare parte este excretată renal sub formă nemodificată. Clearance-ul renal al aciclovirului este substanțial mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând faptul că la eliminarea renală a medicamentului, pe lângă filtrarea glomerulară, contribuie și secreția

tubulară. 9-carboximetoxi-metilguanina este singurul metabolit important al aciclovirului și reprezintă aproximativ 10-15% din doza administrată, regăsită în urină. Când aciclovirul este administrat la o oră după 1 g de probenecid, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și ASC cresc cu 18%, respectiv 40%. La nou-născuți și sugari (cu vârsta între 0-3 luni), tratați cu doze de 10 mg/kg, administrate în perfuzie cu durată de o oră, la intervale de 8 ore, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost în medie de 3,8 ore.

Grupuri speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost în medie de 19,5 ore. În timpul hemodializei, timpul de înjumătățire plasmatică al aciclovirului a fost în medie de 5,7 ore. Concentrația plasmatică a aciclovirului scade cu aproximativ 60% în timpul dializei. La vârstnici, clearance-ul total scade odată cu vârsta, asociat cu scăderea clearance-ului creatininei, deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este puțin influențat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Rezultatele unei game largi de teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că aciclovirul nu prezintă risc mutagen la om.

Carcinogenitate

Studii pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene.

Fertilitate

Au fost raportate reacții adverse reversibile asupra spermatogenezei numai la doze de aciclovir cu mult mai mari decât cele utilizate în scop terapeutic. Studii cu aciclovir administrat oral la două generații de șoareci nu au evidențiat afectarea fertilității. La om nu există date despre efectul administrării orale de aciclovir asupra fertilității feminine. S-a demonstrat că aciclovirul administrat oral nu are efecte ireversibile asupra numărului, morfologiei sau motilității spermatozoizilor.

Teratogenitate

În testele standard acceptate internațional, administrarea sistemică a aciclovirului nu a determinat efecte embriotoxice sau teratogenie la iepure, șobolan și șoarece. Într-un test non-standard, la șobolan, au fost observate anomalii fetale, dar numai după administrarea subcutanată a unor doze mari, care au determinat efecte toxice materne. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Amidon de porumb
Stearat de magneziu

Capsula:

Cap
Dioxid de titan (E 171),
Azorubină (E 122),
Galben Amurg (E 110),
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
P-Hidroxibenzoat de propil (E 216)
Gelatină.

Corp
Dioxid de titan (E 171),
p-Hidroxi benzoat de metil (E 218)
p-Hidroxi benzoat de n-propil (E 216)
Gelatină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.
B-dul Theodor Pallady nr. 44C, Sector 3, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11436/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.