

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 250 mg aciclovir.

După reconstituirea cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fiecare ml conține 25 mg de aciclovir.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține 26 mg de sodiu.

Cantitatea de sodiu după reconstituire în 10 ml de apă pentru preparate injectabile este de aproximativ 2,55 mg/ml.

Cantitatea de sodiu după reconstituire în 10 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% este de aproximativ 6,10 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție pentru perfuzie este indicat la adulți, nou-născuți (0-27 zile), sugari (28 zile până la 23 luni), copii (2-11 ani) și adolescenți (12-16 ani) (vezi pct. 4.4 și 5.2) pentru tratamentul următoarelor infecții:

La pacienții imunocompromiși:

- Infecții cu virusul Varicella-zoster (VVZ)
- Infecții cu virusul Herpes simplex (VHZ)

La pacienții imunocompetenți:

Infecții cu VVZ

- Formă severă de herpes zoster, cu extinderea sau scalabilitatea leziunilor,
- Varicelă la femeile însărcinate a căror erupție apare cu 8 până la 10 zile înainte de naștere,
- Varicela nou-născutului,
- La nou-născut înainte de erupție, atunci când la mamă varicela a început să se manifeste cu 5 zile înainte și 2 zile după naștere,
- Forma severă de varicelă la sugarii sub 1 an,

- Varicela complicată, în special pneumonia variceloasă.

Infecții cu VHZ

- Infecție severă cu herpes genital primar,
- Tratamentul gingivo-stomatitei herpetice acute atunci când afectarea funcțională face imposibilă administrarea orală,
- Tratamentul sindromului Kaposi-Juliusberg,
- Tratamentul meningoencefalitei herpetice.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Dozele sunt enumerate mai jos pentru pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală, este necesară ajustarea dozei în funcție de gradul de insuficiență renală (vezi mai jos tabelul 1 și tabelul 2 cu ajustări ale dozelor în insuficiența renală).

În ceea ce privește recomandările referitoare la durata tratamentului, consultați secțiunea Durata tratamentului.

Posologie pentru pacienții cu funcție renală normală

Adulți și adolescenți (>12 ani)

- Infecții cu virusul varicella-zoster (VVZ): 10 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore, 15 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore la femeile gravide;
- Infecții cu virusul herpes simplex (VHZ) (cu excepția meningoencefalitei): 5 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore;
- Meningoencefalită herpetică: 10 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore.

La pacienții obezi cărora li se administrează aciclovir intravenos în funcție de greutatea corporală reală, se pot obține concentrații plasmatice mai mari (vezi pct. 5.2).

Prin urmare, trebuie avută în vedere reducerea dozei la pacienții obezi și în special la cei cu insuficiență renală sau la vârstnici.

Populația pediatrică

• Sugari și copii (cu vârsta peste 3 luni)

Doza de Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă pentru sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 12 ani este calculată pe baza greutății corporale.

- Infecție cu virusul herpes simplex (VHZ) (cu excepția meningoencefalitei) sau infecție cu virusul varicella zoster (VVZ): 10 mg/kg la fiecare 8 ore, cu o doză maximă de 400 mg la fiecare 8 ore;
- Meningoencefalită la copii imunocompromiși asociată infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHZ) sau cu virusul varicella zoster (VVZ): 20 mg/kg la fiecare 8 ore, cu o doză maximă de 800 mg la fiecare 8 ore.

• Nou-născuți și sugari (până la vârsta de 3 luni)

Doza de Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă la nou-născuți și sugari cu vârsta de până la 3 luni se calculează pe baza greutății corporale.

- Herpes neonatal cunoscut sau suspectat: 20 mg/kg greutate corporală pe cale intravenoasă (iv) la fiecare 8 ore timp de 21 de zile pentru boala diseminată și a SNC sau timp de 14 zile pentru boala limitată la piele și mucoase.

Insuficiența renală

Intervalul dintre două administrări și ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală vor fi adaptate în funcție de clearance-ul creatininei, exprimat în ml/min pentru adulți și adolescenți și în

ml/min/1,73 m² pentru sugari și copii sub 12 ani. Se recomandă prudență la administrarea prin perfuzie intravenoasă de Aciclovir Rompharm 250 mg la pacienții cu insuficiență renală. Este recomandată menținerea unei hidratari adecvate.

Se sugerează următoarele ajustări ale dozei:

Tabelul 1: Ajustări ale dozei la adulți și adolescenți >12 ani cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	Doza unitară și frecvența de administrare recomandate în funcție de indicație	
	Infecții cu virusul herpes simplex (VHS) sau cu virusul varicela zoster (VVZ) (cu excepția meningoencefalitei)	Infecții cu virusul varicela zoster (VVZ) sau la pacienții imunocompromiși cu meningoencefalită herpetică
25-50 ml/min	5 mg/kg corp la fiecare 12 ore	10 mg/kg corp la fiecare 12 ore
10-25 ml/min	5 mg/kg corp la fiecare 24 ore	10 mg/kg corp la fiecare 24 ore
0 (anuric)-10 ml/min	2,5 mg/kg corp la fiecare 24 ore	5 mg/kg corp la fiecare 24 ore
Pacienți hemodializați	2,5 mg/kg corp la fiecare 24 ore și după dializă	5 mg/kg corp la fiecare 24 ore și după dializă

Tabelul 2: Ajustări ale dozei la nou-născuți, sugari și copii cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m ²)	Doza unitară și frecvența de administrare recomandate în funcție de indicație	
	Infecții cu virusul herpes simplex sau cu VVZ (cu excepția meningoencefalitei)	Infecții cu virusul Varicella zoster (VVZ) la copii imunocompromiși sau cu meningoencefalita herpetică
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg corp la fiecare 12 ore	20 mg/kg corp la fiecare 12 ore
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg corp la fiecare 12 ore	10 mg/kg corp la fiecare 24 ore
0 (anuric)-10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg corp la fiecare 12 ore	5 mg/kg corp la fiecare 12 ore
Pacienți hemodializați	125 mg/ m ² suprafață corporală sau 5 mg/kg corp la 24 ore și după dializă	5 mg/kg corp la fiecare 12 ore și după dializă

Persoane vârstnice

La vârstnici trebuie luată în considerare posibilitatea existenței insuficienței renale și dozele trebuie ajustate corespunzător clearance-ului creatininei (vezi mai sus tabelul cu ajustări ale dozei în insuficiența renală). În particular, este recomandată menținerea unei hidratari adecvate.

Durata tratamentului

Durata tratamentului este de obicei de 5 zile, dar poate fi ajustată în funcție de starea pacientului și de răspunsul la tratament.

Durata tratamentului este de:

- 8 până la 10 zile pentru infecțiile cu virusul varicella-zoster,
- 10 zile pentru tratamentul meningoencefalitei herpetice; durata trebuie adaptată în funcție de starea pacientului și de răspunsul la tratament,
- 5 până la 10 zile pentru alte infecții virale cu virusul Herpes simplex,
- 14 zile pentru tratamentul herpesului neonatal prezent în infecțiile cutaneo-mucoase (piele, ochi și gură),

- 21 de zile pentru tratamentul herpesului neonatal prezent în diseminare sau boală a sistemului nervos central.

Durata tratamentului profilactic cu Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este determinată de durata perioadei de risc.

Mod de administrare:

Numai pentru administrare intravenoasă. Soluția reconstituită nu se utilizează pe cale orală.

Doza necesară trebuie injectată lent pe cale intravenoasă (cu ajutorul unei pompe de perfuzie sau prin perfuzie după diluție) **în minimum o oră**.

Administrarea rapidă sau în bolus trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când se administrează intravenos printr-o pungă de perfuzie, soluția reconstituită de aciclovir trebuie diluată având grijă să nu se depășească concentrația maximă de 5 mg/ml de aciclovir pe pungă (vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.6). Soluțiile reconstituite sunt clare și incolore, fără particule vizibile sau precipitat.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluția medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă - aciclovir, la valaciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Acest medicament nu este destinat tratamentului sau prevenției durerii post zona zoster.

Administrarea intravenoasă (iv) poate rezulta în apariția unor concentrații înalt nefrotoxice (vezi pct. 5.2).

Riscul de insuficiență renală este crescut prin utilizarea împreună cu alte medicamente nefrotoxice. Este necesară atenția sporită în cazul administrării intravenoase a aciclovirului cu alte medicamente nefrotoxice.

Trebuie luată în considerare insuficiența renală și întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii renale.

Precauții pentru utilizare

Hidratarea corectă a pacientului

Un aport adecvat de lichide trebuie asigurat în special la pacienții cu risc de deshidratare, în special la vârstnici, precum și la pacienții care primesc aciclovir intravenos sau doze mari de aciclovir oral.

Pacienți cu insuficiență renală și vârstnici

Deoarece aciclovirul este eliminat prin clearance renal, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2).

Pacienții vârstnici sunt predispuși la reducerea funcției renale și, prin urmare, trebuie luată în considerare necesitatea ajustării dozei de aciclovir la acești pacienți.

Anomaliile neurologice (vezi pct. 4.8) este posibil să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții vârstnici cu funcție renală posibil redusă.

Atât pacienții vârstnici, cât și pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape pentru a identifica aceste reacții adverse neurologice, care sunt, în general, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Precauții pentru utilizarea intravenoasă

Administrarea intravenoasă trebuie să fie făcută prin perfuzare într-un interval de timp de cel puțin 1 oră, pentru a evita precipitarea aciclovirului la nivelul rinichilor. Trebuie evitată injectarea rapidă sau în bolus.

Atunci când se administrează într-o pungă de perfuzie, soluția reconstituită de aciclovir trebuie diluată având grijă să nu se depășească concentrația maximă de 5 mg/ml de aciclovir pe pungă (vezi pct. 4.8 și 6.6).

La pacienții cărora li se administrează aciclovir sub formă de perfuzie intravenoasă în doze mai mari (de exemplu, pentru encefalita herpetică), trebuie să se acorde o atenție specifică în ceea ce privește funcția renală, în special atunci când pacienții sunt deshidratați sau prezintă orice semne de insuficiență renală.

Soluția reconstituită de aciclovir are un pH de aproximativ 11,1 și este destinată numai pentru perfuzie intravenoasă și nu trebuie utilizată pe cale orală.

Au fost raportate erori de diluție la administrarea injectabilă de aciclovir. Este important să se respecte cu strictețe procedurile de reconstituire și diluție atunci când se administrează aciclovir într-o pungă de perfuzie (vezi pct. 6.6).

Tratament prelungit

Administrarea prelungită sau repetată a aciclovirului la pacienții cu imunodeficiență severă poate duce la selectarea unor tulpini virale cu sensibilitate redusă la aciclovir, care pot să nu răspundă la tratamentul continuu cu aciclovir (vezi pct. 5.1).

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține aproximativ 26 mg de sodiu per flacon, echivalentul a 1,3% din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri care trebuie luate în considerare

- Alte produse medicamentoase nefrotoxice

Risc de nefrotoxicitate crescută

Utilizarea concomitentă a medicamentelor cu toxicitate renală proprie crește riscul de nefrotoxicitate. Dacă o astfel de asociere este necesară, trebuie monitorizată funcția renală prin intermediul testelor de laborator.

Aciclovirul este eliminat în principal nemetabolizat în urină prin secreție tubulară renală activă. Orice medicament administrat concomitent care intră în competiție cu acest mecanism poate crește concentrațiile plasmatice ale aciclovirului.

Probenecidul și cimetidina cresc aria de sub curba de concentrație (ASC) a aciclovirului prin acest mecanism și reduc clearance-ul renal al aciclovirului. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei datorită indicelui terapeutic larg al aciclovirului.

La pacienții cărora li se administrează aciclovir intravenos, este necesară prudență în timpul administrării concomitente a medicamentelor care concurează cu aciclovirul pentru eliminare, datorită potențialului de creștere a nivelurilor plasmatice ale unuia sau ambelor medicamente sau ale metaboliților acestora.

Creșteri ale ASC pentru aciclovir și metabolitul inactiv al micofenolatului mofetil, un agent imunosupresor utilizat la pacienții cu transplant, au fost evidențiate atunci când medicamentele sunt administrate împreună.

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

- Litiu

Dacă **litiul** este administrat concomitent cu doze mari de aciclovir intravenos, concentrațiile serice de litiu trebuie monitorizate îndeaproape din cauza riscului de toxicitate și poate fi necesară o reducere a dozei.

- Teofilină

Un studiu clinic cu 5 subiecți de sex masculin a arătat că tratamentul concomitent cu aciclovir crește ASC a teofilinei cu aproximativ 50%. De aceea, se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice ale teofilinei în cazul unui tratament concomitent cu aciclovir.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile pe animale au arătat un efect teratogen la o singură specie și la doze foarte mari.

În perioada de după punerea pe piață au fost înregistrate efecte asupra sarcinii în cazul femeilor gravide în tratament cu orice formă farmaceutică de aciclovir. Datele înregistrate nu au arătat creșterea numărului de efecte negative la naștere în rândul persoanelor expuse la aciclovir, comparativ cu populația generală și nici unul dintre efectele negative la naștere nu a arătat un comportament unic și consecvent, sugestiv pentru a sugera o cauză comună.

Cu toate acestea, numai studiile epidemiologice ar putea să permită verificarea absenței riscului. Utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii ar trebui luată în considerare numai atunci când beneficiile potențiale depășesc posibilitatea apariției unor riscuri necunoscute.

Alăptarea

După administrarea orală de 200 mg aciclovir de 5 ori pe zi, aciclovirul a fost detectat în laptele uman în concentrații variind de la 0,6 până la 4,1 ori mai mari comparativ cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Aceste nivele este posibil să expună sugarii alăptați la doze de aciclovir de până la 0,3 mg/kg greutate corporală /zi.

Având în vedere cele de mai sus și gravitatea afecțiunilor destinate a fi tratate cu aciclovir injectabil, trebuie evitată alăptarea.

Fertilitatea

Nu există informații cu privire la efectul formelor orale sau injectabile (iv) de aciclovir asupra fertilității la femei. Un studiu efectuat pe 20 de pacienți de sex masculin cu număr normal de spermatozoizi a constatat că administrarea orală de aciclovir în doze de până la 1g pe zi, timp de maximum șase luni, nu a indus niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra numărului, mobilității sau morfologiei spermatozoizilor.

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

Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este utilizat, în general, la o populație de pacienți internați în spital și informațiile privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje nu sunt de obicei relevante. Nu există studii care să investigheze efectul aciclovirului asupra capacității de a conduce vehicule sau abilității de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

Pentru clasificarea efectelor nedorite în funcție de frecvență s-a folosit următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatic

Mai puțin frecvente: Scăderea indicilor hematologici (trombocitopenie, leucopenie, anemie).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții anafilactice.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: Cefalee, amețeli, agitație, confuzie, tremor, ataxie, disartrie, halucinații, simptome psihotice, convulsii, somnolență, encefalopatie, comă.

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

Aceste semne neurologice sunt observate de obicei la pacienții cu insuficiență renală care au primit doze mai mari decât doza recomandată sau la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, ele pot fi observate și în absența acestor factori de risc. Trebuie investigat un supradozaj dacă apar aceste simptome (vezi pct. 4.9).

Tulburări vasculare

Frecvente: Flebită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Dispnee

Tulburări gastrointestinale

Comune: Greață, vărsături

Foarte rare: Diaree, dureri abdominale

Tulburări hepatobiliare

Comune: Creștere reversibilă a enzimelor hepatice

Foarte rare: Creștere reversibilă a bilirubinei, icter, hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Comune: Prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie (inclusiv fotosensibilitate)

Foarte rare: Angioedem

Tulburări renale și ale căilor urinare

Comune: Creșterea în sânge a ureei și creatininei

Creșterile rapide ale nivelului de uree și creatinină din sânge se consideră a fi legate de nivelurile plasmatiche maxime și de starea de hidratare a pacientului. Pentru a evita acest efect, medicamentul nu trebuie administrat injectabil în bolus intravenos; acesta trebuie administrat numai prin perfuzare lentă într-un interval de timp de minim o oră (vezi pct. 4.2).

Foarte rare: afectare renală, insuficiență renală acută, durere renală.

Trebuie menținută o hidratare adecvată. Insuficiența renală răspunde de obicei rapid la rehidratarea pacientului și/sau la reducerea dozei sau la retragerea medicamentului. Cu toate acestea, în cazuri excepționale, poate apărea evoluția către insuficiență renală acută.

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Riscul de insuficiență renală acută este crescut în orice situație de supradozaj și/sau deshidratare sau de asocierea cu medicamente nefrotoxice. Acești factori de risc trebuie să fie investigați, indiferent de vârsta pacientului.

Riscul de insuficiență renală poate fi evitat prin respectarea dozei, a precauțiilor de utilizare (în special menținerea unei hidratări adecvate) și a unei rate de administrare lentă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare: Oboseală, febră, reacții inflamatorii locale.

Reacțiile inflamatorii locale severe câteodată conduc la leziuni cutanate care apar când aciclovirul pentru perfuzare a fost infuzat în mod inadecvat în țesuturile extravasculare.

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 direct 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

Simptome și semne

Supradozarea aciclovirului după administrarea intravenoasă determină creșteri ale creatininei serice, uremiei și ulterior insuficiență renală. În asociere cu supradozajul au fost descrise efecte neurologice care includ confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă.

Tratament

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne de toxicitate.

Hemodializa îmbunătățește semnificativ eliminarea aciclovirului din sânge și, prin urmare, poate fi considerată o opțiune de tratament în cazul 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 inhibitor specific al virusurilor herpetice, cu activitate *in vitro* împotriva virusurilor Herpes simplex (VHZ) tipurile 1 și 2 și virusul Varicella zoster (VVZ).

Aciclovirul, un analog purinic sintetic al nucleozidelor, este un agent antiviral cu activitate inhibitoare *in vitro* și *in vivo* foarte selectivă împotriva virusurilor herpetice umane, inclusiv a virusului *Herpes simplex* de tip 1 și 2 și a virusului Varicella zoster (VVZ).

Aciclovirul, după ce este fosforilat în trifosfat de aciclovir, inhibă sinteza ADN-ului viral. Prima etapă de fosforilare este realizată numai de către o enzimă virală specifică.

În cazul virusurilor VHZ și VVZ, este vorba de o timidin kinază virală care este prezentă numai în celulele infectate cu virusul.

Acesta este apoi transformat în aciclovir di- și trifosfat de către enzimele celulare. Trifosfatul de aciclovir acționează ca inhibitor și substrat pentru ADN polimeraza specifică virusului herpetic, împiedicând în continuare sinteza ADN-ului viral fără a afecta procesele celulare normale. Trifosfatul de aciclovir interferează cu ADN-polimeraza virală și inhibă replicarea ADN-ului viral, conducând la încorporarea sa și terminarea lanțului ADN virulent în creștere.

Datorită dublei sale selectivități, aciclovirul nu interferează cu metabolismul celulelor sănătoase.

Studiul unui număr mare de izolate clinice în timpul tratamentului curativ sau preventiv cu aciclovir a arătat că o scădere a sensibilității la aciclovir este extrem de rară la subiecții imunocompetenți.

La subiecții imunocompromiși (cum ar fi subiecții supuși unui transplant de organ sau de măduvă osoasă, pacienții care primesc chimioterapie și subiecții infectați cu virusul imunodeficienței umane [HIV]) s-a observat ocazional o scădere a sensibilității.

Rezistența rară observată se datorează, în general, unei timidin-kinaze virale deficitare și are ca rezultat o virulență mai mică. Câteva cazuri de sensibilitate scăzută la aciclovir au fost observate în urma modificării timidin kinazei sau a ADN-polimerazei virale. Virulența acestor virusuri nu pare să fie modificată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La adulți, concentrațiile medii de vârf la starea de echilibru ($C_{ss\ max}$) după o perfuzie de o oră și nivelurile reziduale ($C_{ss\ min}$) 7 ore mai târziu, au fost:

Doza	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
$C_{ss\ max}$ în μmol ($\mu\text{g/ml}$)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)
$C_{ss\ min}$, după 7 ore, în μmol ($\mu\text{g/ml}$)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)

La copiii cu vârsta peste 1 an au fost observate valori similare la starea de echilibru ($C_{ss\ max}$) și nivelurile reziduale ($C_{ss\ min}$) atunci când doza de 250 mg/m² a fost înlocuită cu o doză de 5 mg/kgcorp și doza de 500 mg/m² a fost înlocuită cu o doză de 10 mg/kgcorp.

La nou-născuții (cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg administrate în perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la fiecare 8 ore, $C_{ss\ max}$ a fost de 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) și $C_{ss\ min}$ de 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Un grup separat de nou-născuți tratați cu 15 mg/kg, la fiecare 8 ore, a prezentat creșteri proporționale ale dozei, cu o C_{max} de 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) și C_{min} de 14,1 μmol (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Distribuție

După administrarea intravenoasă, aciclovirul apare în țesuturi, inclusiv în creier, rinichi, plămâni, ficat, mușchi, lichid seminal, secreții vaginale și lichid din veziculele herpetice.

Concentrațiile din lichidul cefalorahidian reprezintă aproximativ 50% din concentrațiile plasmatică corespunzătoare.

Legarea la proteinele plasmatică este relativ scăzută (9 până la 33%) și nu se anticipează interacțiuni medicamentoase care să implice deplasarea aciclovirului de la situsurile sale de legare.

Biotransformare

Aciclovirul este excretat în principal nemodificat pe cale renală. Singurul metabolit major este 9-(carboximetoximetil) guanina care reprezintă aproximativ 10-15% din doza excretată în urină.

Eliminare

La adulți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al aciclovirului după administrarea intravenoasă este de aproximativ 2,9 ore.

Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificată prin rinichi. Clearance-ul renal al aciclovirului este substanțial mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând faptul că secreția tubulară, alături de filtrarea glomerulară, contribuie la eliminarea renală a medicamentului. 9-(carboximetoximetil) guanina este singurul metabolit semnificativ al aciclovirului și reprezintă 10-15% din doza administrată excretată în urină. Atunci când aciclovirul este administrat la o oră după 1 gram de probenecid, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și aria de sub curba concentrației plasmatice sunt prelungite cu 18% și respectiv 40%.

La nou-născuți (0 până la 3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg greutate corporală administrate în perfuzii intravenoase cu durată de 1 oră, la fiecare 8 ore, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 3,8 ore.

Populații speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici, clearance-ul corporal total scade odată cu creșterea vârstei și se asociază cu scăderi ale clearance-ului creatininei, deși există modificări minime ale timpului de înjumătățire plasmatică terminal.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal a fost de 19,5 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a aciclovirului în timpul hemodializei a fost de 5,7 ore. Concentrațiile plasmatice de aciclovir au scăzut cu aproximativ 60% în timpul dializei.

Obezitate

Într-un studiu clinic în care pacienților cu obezitate morbidă (n=7) de sex feminin li s-a administrat aciclovir intravenos pe baza greutății corporale reale, concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi de aproximativ două ori mai mari decât la pacienții cu greutate normală (n=5), în concordanță cu diferența de greutate corporală dintre cele două grupuri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Teratogenitate

Administrarea sistemică a aciclovirului în testele standard acceptate internațional nu a determinat efecte embriotoxice sau efecte teratogene 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 toxicitate maternă. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Mutagenitate

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 a fi cancerigen în studiile pe termen lung la șobolan și la șoarece.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Din cauza riscului de precipitare, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului:

3 ani.

După reconstituire:

Pentru soluțiile reconstituite, după dizolvarea cu apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru soluția perfuzabilă, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 12 ore la o temperatură cuprinsă între 15°C-25°C.

După diluare:

Pentru medicamentul diluat (în lichidele de perfuzie menționate în secțiunea 6.6) a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării timp de 12 ore atunci când este depozitat la 15°C-25°C. Din punct de vedere microbiologic, Aciclovir Rompharm 250 mg soluție perfuzabilă trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 12 ore la o temperatură de 15°C-25°C.

Soluțiile reconstituite sau reconstituite și diluate nu trebuie păstrate la frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic gri-închis, siliconat, și capac de aluminiu cu disc de plastic rabatabil de culoare albă.

Dimensiunea ambalajului: 1 flacon sau 5 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atunci când este diluat în conformitate cu schemele recomandate, Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele lichide de perfuzie și este stabil timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C:

- Soluție de clorură de sodiu (0,45% și 0,9%)
- Soluție de clorură de sodiu (0,18%) și glucoză (4%)
- Soluție de clorură de sodiu (0,45%) și glucoză (2,5%)
- Soluție de lactat de sodiu 0,9% (soluție Hartmann).

Reconstituirea și diluarea aciclovirului trebuie să aibă loc imediat înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă.

Soluțiile reconstituite, utilizate parțial în timpul unei administrări, nu trebuie reutilizate în timpul perfuzărilor ulterioare.

Soluțiile reconstituite sunt clare și incolor, fără particule vizibile sau precipitat.

Soluția nu va fi utilizată dacă are un aspect tulbure sau dacă apare precipitarea.
Soluția nu trebuie păstrată la frigider.

Cum se utilizează

Reconstituieți conținutul fiecărui flacon (echivalent a 250 mg aciclovir) cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile sau cu o soluție izotonică de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzare. După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile, pH-ul soluției este cuprins între 10,6-11,6.

Odată reconstituită, soluția poate fi administrată intravenos **timp de cel puțin 1 oră**, prin perfuzare dintr-o pungă de perfuzie după diluare sau cu o pompă cu debit constant.

Metode de administrare dintr-o pungă de perfuzie

Atunci când se administrează dintr-o pungă de perfuzie, soluția reconstituită trebuie diluată cu un volum suficient de solvent pentru perfuzare pentru a obține o concentrație maximă de aciclovir de 5 mg/ml în lichidul de perfuzat (vezi pct. 4.4 și 4.8).	
1) Reconstituirea conținutului flaconului Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă	
Solvent de reconstituire	Apă pentru preparate injectabile sau soluție izotonică de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie
Volumul de reconstituire	10 ml
Concentrația după reconstituire	25 mg/ml
2) Diluție în punga de perfuzie*	
Concentrația maximă de aciclovir după diluție	5 mg/ml
Notă: Numărul de pungi depinde de doză (a se vedea exemplele de mai jos)	
3) Administrare cu pungă de perfuzie	
Durata perfuziei	Minim 1 oră

*Pentru adulți, se recomandă utilizarea pungilor de perfuzie de 100 ml, chiar dacă concentrația obținută în aciclovir este mult mai mică decât cea de 5 mg/ml. Astfel, o pungă de perfuzie de 100 ml poate fi utilizată pentru o doză între 250 și 500 mg de Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă. O a doua pungă trebuie utilizată pentru doze mai mari de 500 mg și până la 1000 mg.

Pentru copii și nou-născuți, pentru a avea un volum minim perfuzabil, se recomandă să se preleveze 4 ml de soluție reconstituită (corespunzător unei doze de 100 mg de aciclovir) și să se adauge în 20 ml de lichid de perfuzie.

Exemple de recomandări:

○ În cazul adulților:

Doza de Aciclovir	Numărul necesar de flacoane pentru reconstituire	Numărul de pungi de perfuzie de 100 ml care trebuie utilizate	Volumul necesar a fi preluat din soluția reconstituită	Concentrația de aciclovir obținută în punga de perfuzie
Exemplul unei doze de 100 mg	Un flacon cu 250 mg aciclovir	1	4 ml	1 mg/ml
Exemplul unei doze de 250 mg	Un flacon cu 250 mg aciclovir	1	10 ml	2,5 mg/ml

Pentru dozele ≥ 500 mg, este mai indicată utilizarea flacoanelor de 500 mg, decât a flacoanelor de 250 mg, pentru a adapta cât mai bine numărul necesar de flacoane.

o În cazul nou-născuților și sugărilor (până la vârsta de 3 luni):

Doza de Aciclovir	Numărul necesar de flacoane pentru reconstituire	Numărul de pungi de perfuzie de 20 ml care trebuie utilizate	Volumul necesar a fi preluat din soluția reconstituită	Concentrația de aciclovir obținută în punga de perfuzie
Exemplul unei doze de 50 mg	Un flacon cu 250 mg aciclovir	1	2 ml	2,5 mg/ml
Exemplul unei doze de 100 mg	Un flacon cu 250 mg aciclovir	1	4 ml	5 mg/ml
Exemplul unei doze de 250 mg	Un flacon cu 250 mg aciclovir	3	De exemplu: 4 ml pentru a se injecta în prima pungă de perfuzie. 4 ml pentru a se injecta în a doua pungă de perfuzie 2 ml pentru a se injecta în a treia pungă de perfuzie	5 mg/ml 5 mg/ml 2.5 mg/ml

Aceste tabele sunt prezentate doar cu titlu informativ, ca și exemple. Într-adevăr, doza de aciclovir, volumul care trebuie extras din punga de perfuzie, precum și volumul care trebuie extras din soluția reconstituită trebuie determinate și adaptate de la caz la caz, în funcție de doza prescrisă, având grijă să nu se depășească concentrația maximă de aciclovir de 5 mg/ml în pungă.

Metode de administrare cu pompă cu debit constant

1) Reconstituirea conținutului flaconului Aciclovir Rompharm 250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă	
Solvent de reconstituire	Apă pentru preparate injectabile sau soluție izotonică de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie
Volumul de reconstituire	10 ml
Concentrația după reconstituire	25 mg/ml
2) Administrarea cu pompă cu flux constant	
Durata perfuziei	Minim o oră

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.,
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14775/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022