

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir Noridem 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține aciclovir 500 mg (sub formă de sare sodică).

Excipient(i):

Acest medicament conține sodiu 2,27 mmol (sau 52,2 mg) per fiolă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aciclovir Noridem este indicat la pacienți imunodeprimați pentru:

- Infecții cu virusul *Varicella zoster* (VZV)
- Infecții cu virusul *Herpes simplex* (HSV)

Aciclovir Noridem este indicat la pacienți imunocompetenți pentru:

Infecții VZV

- Zona zoster severă cauzată de amploarea leziunilor sau de capacitatea acestora de a se extinde
- Varicela la femei gravide atunci când erupția cutanată apare cu 8-10 zile înainte de a naște.
- Varicela la nou-născuți
- La nou-născuți înainte de orice erupție cutanată, atunci când debutul de varicelă s-a produs la mamă cu 5 zile înainte și 2 zile după nașterea copilului
- Forme severe de varicelă la copii sub 1 an
- Varicelă cu complicații, în special pneumonia variceloasă

Infecții HSV

- Infecția cu herpes genital primar severa
- Tratatamentul gingivostomatitei herpetice acute, atunci când disconfortul funcțional face ca tratamentul pe cale orală să fie imposibil
- Dermatita Kaposi-Juliusberg (eczema herpeticum)
- Tratatamentul meningoencefalitei herpetice

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele pentru pacienții cu funcție renală normală sunt enunțate mai jos. La pacienții cu funcție renală normală, doza trebuie adaptată în funcție de gradul insuficienței renale (vezi paragraful, Pacienți cu insuficiență renală).

În ceea ce privește recomandările referitoare la durata tratamentului, vezi paragraful, Durata tratamentului.

Doze la pacienții cu funcție renală normală

Adulți și adolescenți (>12 ani)

- Infecții cu virusul *Varicella zoster* (VZV) 10 mg/kg la fiecare 8 ore; 10-15 mg/kg la fiecare 8 ore la femei gravide;
- Virusul *Herpes simplex* (HSV) (cu excepția meningoencefalitei): 5 mg/kg la fiecare 8 ore.
- Meningoencefalita herpetică: 10 mg/kg la fiecare 8 ore.

Pacienților obezi trebuie să li se administreze dozele recomandate pentru adulți bazate pe greutatea corporală ideală mai degrabă decât pe greutatea corporală reală.

Populația pediatrică

La copii cu vârsta peste 3 luni

La copii cu vârsta între 3 luni și 12 ani, doza trebuie calculată în funcție de greutatea corporală.

- Infecția cu HSV (cu excepția meningoencefalitei) sau infecțiile cu VZV: 10 mg/kg la fiecare 8 ore, cu o doză maximă de 400 mg la fiecare 8 ore.
- Infecția cu meningoencefalită HSV sau VZV la copii imunodeprimați: 20 mg/kg la fiecare 8 ore, cu o doză maximă de 800 mg la fiecare 8 ore.

Nou-născuți

La nou-născuți și la copii până în 3 luni, doza este calculată în funcție de greutatea corporală.

- Herpes neonatal cunoscut sau suspectat, doza recomandată este de 20 mg/kg de greutate corporală intravenos la fiecare 8 ore timp de 21 de zile pentru boala CNS și diseminată sau timp de 14 zile pentru boala restrânsă la piele și membrane mucoase.

Doze la pacienții cu insuficiență renală

Intervalul dintre două doze și dozajul trebuie adaptate în funcție de clearance-ul creatininei în ml/minut pentru adulți și adolescenți și în ml/minut/1,73m² pentru sugari și copii sub 13 ani. Se recomandă prudență la administrarea de aciclovir prin perfuzie la pacienții cu insuficiență renală. La asemenea pacienți, trebuie avută o deosebită grijă în asigurarea unui aport adecvat de lichide.

Sunt propuse următoarele ajustări ale dozelor.

Ajustările de doze recomandate la adulți și la adolescenți sub 12 ani cu insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei	Unitatea de doză și frecvența de dozare recomandate conform indicației	
	Infecții cu HSV sau cu VZV (cu excepția meningoencefalitei)	Infecții cu VZV la copii imunocompromiși sau cu meningoencefalită herpetică
25-50 mL/minut	5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 12 ore	10 mg/kg de greutate corporală la fiecare 12 ore
10-25 mL/minut	5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 ore	10 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 ore
0 (anuria) la 10 mL/minut	2,5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 ore	5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 ore

Pacienți cu hemodializă	2,5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 de ore și după hemodializă	5 mg/kg de greutate corporală la fiecare 24 de ore și după hemodializă
--------------------------------	--	--

Ajustarea dozei la copii ≤ 12 ani, sugari și nou-născuți cu insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei (mL/minut/1,73 m ²)	Unitatea de doză și frecvența de dozare conform indicației	
	Infecție cu HSV sau cu VZV (cu excepția meningoencefalitei)	Infecții cu VZV la pacienți imunocompromiși sau cu meningoencefalită herpetică
25-50 mL/minut/1,73 m²	10 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi	20 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi
10-25 mL/minut/1,73 m²	5 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi	10 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi
0 (anuria) la 10 mL/minut/1,73 m²	2,5 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi	5 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi
Pacienți cu hemodializă	2,5 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi după hemodializă	5 mg/kg de greutate corporală de două ori pe zi după hemodializă

Vârșnici

Trebuie luată în considerare posibilitatea existenței insuficienței renale la pacienții vârstnici, iar doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. „Doze la pacienții cu insuficiență renală”). Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide.

Durata tratamentului

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

- 8-10 zile pentru infecții cu virusul *Varicella zoster*
- 10 zile pentru tratamentul meningoencefalitei herpetice; trebuie ajustată în funcție de starea pacientului și de răspunsul acestuia la tratament
- 5-10 zile pentru alte infecții cu virusul *Herpes simplex*
- 14 zile pentru tratamentul herpesului neonatal pentru infecții mucocutanate (piele/ochi/gură)
- 21 de zile pentru tratamentul herpesului neonatal pentru boala diseminată sau boala sistemului nervos central.

Durata tratamentului profilactic cu Aciclovir Noridem este determinată de durata perioadei de risc.

Mod de administrare

Strict administrare intravenoasă:

Fiecare doză trebuie injectată lent intravenos (prin pompă sau perfuzie) **timp de cel puțin o oră**. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă - aciclovir, sau 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 reprezintă un tratament sau profilaxie a durerii post-zoster. Utilizarea concomitentă a altor medicamente nefrottoxice crește riscul de insuficiență renală. Este necesară prudență atunci când se administrează aciclovir IV cu alte medicamente nefrottoxice. La debutul durerii renale, trebuie avută în vedere insuficiența renală și întreruperea tratamentului.

Precauții pentru utilizare

Starea de hidratare a pacientului

Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide în special la pacienții cu risc de deshidratare, în special la vârstnici, precum și la pacienții cărora li se administrează aciclovir IV sau doze mari de aciclovir pe cale orală.

Pacienți cu insuficiență renală și subiecți vârstnici

Deoarece aciclovir este eliminat prin rinichi, doza trebuie ajustată la clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Subiecții vârstnici sunt predispuși să aibă funcție renală redusă și, prin urmare, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de aciclovir la acești pacienți.

Tulburările neurologice (vezi pct. 4.8) sunt susceptibile să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții vârstnici cu funcție renală potențial redusă.

Subiecții vârstnici și/sau pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape pentru a identifica aceste reacții neurologice nedorite, care sunt de obicei reversibile după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Precauții referitoare la administrarea intravenoasă

Dozele intravenoase trebuie administrate sub formă de perfuzie timp de cel puțin o oră pentru a evita precipitarea aciclovirului în rinichi; trebuie evitate injecțiile rapide sau în bolus.

Atunci când este administrată într-o pungă de perfuzie, soluția de aciclovir reconstituită trebuie diluată, având grijă să nu depășească concentrația maximă de 5 mg/mL de aciclovir per pungă (vezi pct. 4.8 și 6.6). Pentru pacienții cărora li se administrează aciclovir sub formă de perfuzie IV în doze mari (de exemplu, pentru tratarea encefalitei herpetice), trebuie acordată o atenție deosebită funcției renale, în special atunci când pacienții sunt deshidratați sau au insuficiență renală. Soluția reconstituită de aciclovir pentru perfuzie IV are un pH aproximativ de 11,0 și nu trebuie administrată pe cale orală.

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

Tratament prelungit

Tratamentul prelungit sau administrarea repetată de aciclovir la pacienții cu imunodepresie severă poate duce la selectarea tulpinilor virale cu sensibilitate redusă la aciclovir, ceea ce poate duce la o lipsă de răspuns la continuarea tratamentului cu aciclovir (vezi pct. 5.1).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 52,2 mg sodiu per fiolă, echivalent cu 2,6 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Combinatii de luat în considerare

- Alte medicamente nefrottoxice

Risc de nefrotoxicitate crescută

Utilizarea concomitentă a medicamentelor cu toxicitate renală inerentă crește riscul de nefrotoxicitate. Dacă este necesară o astfel de combinație, testele funcției renale trebuie monitorizate mai atent.

Aciclovir este eliminat prin urină în principal sub formă nemodificată prin secreție tubulară renală activă.

Orice medicament concomitent care concurează cu acest mecanism poate crește concentrațiile plasmatice de aciclovir.

Probenecid și cimetidina cresc ASC-ul 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 atunci când se administrează concomitent medicamente care concurează cu aciclovirul pentru eliminare, din cauza creșterii potențiale a concentrațiilor plasmatice ale unuia sau tuturor acestor medicamente sau metabolizilor acestora. La administrarea concomitentă a acestor medicamente au fost observate creșteri ale ASC plasmatice de aciclovir și ale metabolitului inactiv de micofenolat de mofetil, un imunosupresor utilizat la pacienții cu transplant.

De asemenea, este necesară o atenție deosebită (cu monitorizarea modificărilor funcției renale) atunci când se administrează concomitent aciclovir intravenos cu medicamente care afectează alte aspecte ale fiziologiei renale (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus).

- Litiu

Dacă se administrează **litiu** concomitent cu doze mari de aciclovir IV, litiul seric trebuie monitorizat îndeaproape din cauza potențialului de toxicitate pentru litiu.

- Teofilina

Creșteri de aproximativ 50% ale ASC a **teofilinei** totale administrate au fost evidențiate într-un studiu clinic efectuat pe 5 subiecți de sex masculin în timpul administrării concomitente cu aciclovir. Determinarea concentrațiilor plasmatice este recomandată atunci când este administrată concomitent cu aciclovir.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au arătat un efect teratogen la o specie și la doze foarte mari. Cu toate acestea, administrarea sistemică de aciclovir în testele standard acceptate la nivel internațional nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Un registru de sarcină cu aciclovir după punerea pe piață a documentat rezultatele sarcinii la femeile expuse la orice formulare de aciclovir. Constatările registrului nu au arătat o creștere a numărului de defecte congenitale în rândul subiecților expuși la aciclovir în comparație cu populația generală și orice defecte congenitale nu au arătat nicio unicitate sau un model consistent care să sugereze o cauză comună. Cu toate acestea, doar studiile epidemiologice ar verifica absența riscului.

Utilizarea de aciclovir trebuie luată în considerare numai atunci când beneficiile potențiale depășesc posibilitatea unor riscuri necunoscute.

Alăptarea

După administrarea orală a 200 mg de cinci ori pe zi, s-a detectat aciclovir în laptele matern uman la concentrații cuprinse între 0,6 și 4,1 ori nivelurile plasmatice corespunzătoare. Aceste niveluri ar expune sugarii care sunt alăptați la doze de aciclovir de până la 0,3 mg/kg/zi.

Având în vedere cele de mai sus și gravitatea stărilor care urmează să fie tratate cu Aciclovir Noridem, trebuie evitată alăptarea.

Fertilitatea

Nu există informații cu privire la efectul aciclovirului asupra fertilității la femei.

Într-un studiu pe 20 de pacienți de sex masculin cu număr normal de spermatozoizi, aciclovirul administrat oral în doze de până la 1 g pe zi timp de până la șase luni s-a dovedit că nu are niciun efect semnificativ clinic asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor. Constatările din studiile de fertilitate la animale sunt incluse la pct. 5.3.

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

Aciclovir pentru soluție injectabilă (IV) este de obicei utilizat la pacienții spitalizați, iar informațiile despre capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje nu au în general semnificație.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectele aciclovirului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Categoriile de frecvență atribuite reacțiilor adverse de mai jos au fost stabilite pe baza datelor din studiile clinice pentru a clasifica reacțiile adverse, știind că această incidență poate varia în funcție de indicație. Frecvența altor reacții adverse nu a putut fi estimată din rapoartele spontane din cauza lipsei datelor adecvate pentru calcularea frecvenței acestora.

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența lor:

Foarte comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ la $< 1/10$),

Neobișnuite ($\geq 1/1.000$ la $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10.000$ la $< 1/1.000$)

Foarte rare ($< 1/10.000$)

Tulburări ale sistemului limfatic și sanguin:

Frecvență necunoscută: Trombocitopenia, leucopenia.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Frecvență necunoscută: Reacții anafilactice.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvență necunoscută: Dureri de cap, senzații de beție.

Tulburările de echilibru, ataxia și disartria pot fi asociate sau observate izolat și indică un sindrom cerebelos. Uneori sunt posibile tulburări neurologice severe, care pot reflecta simptome de encefalopatie și includ confuzie, agitație, tremurături, mioclonie, convulsii, halucinații, psihoză, somnolență și comă.

Acestea dispar de obicei la întreruperea tratamentului.

Aceste semne neurologice sunt de obicei observate la pacienții cu insuficiență renală care au primit doze peste doza recomandată sau la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, ele pot fi observate în absența acestor factori contributivi. Prezența acestor simptome ar trebui să declanșeze o investigație pentru un posibil supradozaj (vezi pct. 4.9).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvență necunoscută: Dispnee.

Tulburări gastrointestinale:

Comune: Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.

Tulburări hepatobiliare:

Comune: Creșteri reversibile ale bilirubinei serice și ale enzimelor hepatice.

Frecvență necunoscută: Leziuni hepatice acute.

Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat:

Comune: prurit, iritație, urticarie

Cazuri izolate de angioedem

Tulburări renale și urinare:

Comune: Uree și creatinină din sânge crescute.

Creșterile rapide ale ureei plasmatice și ale creatininei pot fi legate de concentrațiile plasmatice de vârf, precum și de starea de hidratare a pacientului. Pentru a evita acest efect, medicamentul nu trebuie administrat

prin injecție intravenoasă în bolus, ci mai degrabă sub formă de perfuzie lentă pe o perioadă de o oră (vezi pct. 4.2).

Frecvență necunoscută: insuficiență renală acută, în special la subiecții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală dacă doza este depășită, dureri renale.

Durerile renale pot fi asociate cu insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Riscul de insuficiență renală acută este promovat de orice situație de supradozaj și/sau deshidratare, sau prin combinarea cu medicamente nefrotice. Trebuie făcute investigații asupra acestor factori de risc, indiferent de vârsta pacientului.

Riscul de insuficiență renală poate fi evitat respectând doza, precauțiile de utilizare (în special menținerea unei hidratari adecvate) și o rată lentă de administrare (vezi pct. 4.2, 4.4).

Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare:

Frecvență necunoscută: Oboseală, febră.

Comune: Leziuni inflamatorii ale pielii sau flebită la locul injectării, care pot duce în mod excepțional la necroză, în caz de extravazare sau diluare insuficientă a soluției.

Aceste leziuni inflamatorii sunt legate de pH-ul alcalin al acestui medicament.

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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul de aciclovir intravenos a dus la o creștere a creatininei serice, a ureei sanguine și la insuficiență renală ulterioară. Efecte neurologice precum confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă au fost descrise în asociere cu supradozaj.

Gestionare

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta orice semne de toxicitate.

Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovirului din fluxul sanguin și, prin urmare, poate fi considerată o opțiune de gestionare în cazurile de supradozaj simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide, cu excepția inhibitorilor de revers-transcriptază, codul ATC: J05AB01.

Aciclovir este un inhibitor specific al virusului herpes, cu activitate *in vitro* împotriva virusului *Herpes simplex* de tip 1 și 2 și a virusului *Varicella zoster* (VZV).

Aciclovir, după ce a fost fosforilat la aciclovir trifosfat, inhibă sinteza ADN viral. Prima etapă a fosforilării este mediată exclusiv de o enzimă virală specifică.

Pentru virusurile HSV și VZV, această enzimă este o timidin kinază virală, care este prezentă numai în celulele infectate cu virusul.

Fosforilarea monofosfatului de aciclovir la di- și trifosfat este mediată de kinazele celulare. Aciclovir trifosfat este un inhibitor competitiv selectiv al ADN polimerazei virale, iar încorporarea acestui analog

nucleozidic oprește alungirea lanțului ADN, întrerupând astfel sinteza ADN-ului viral. Replicarea virală este astfel blocată.

Datorită selectivității sale duale, aciclovir 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 imunodeprimați (cum ar fi primitorii de transplant de organe și măduvă osoasă, subiecții cărora li se administrează chimioterapie pentru cancer și subiecții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV)), s-a constatat ocazional o scădere a susceptibilității.

Cazurile rare de rezistență observate se datorează în general timidin kinazei virale deficitare și se manifestă prin virulență mai mică. Au fost observate câteva cazuri de scădere a sensibilității la aciclovir în urma modificărilor fie ale timidin kinazei, fie ale ADN polimerazei virale. Virulența acestor virusuri nu pare să fie modificată.

Studii clinice

Nu există informații despre efectul formelor orale sau injectabile (IV) de aciclovir asupra fertilității la femei. Într-un studiu pe 20 pacienți de sex masculin cu număr normal de spermatozoizi, aciclovir administrat pe cale orală în doze de până la 1 g pe zi pe o durată de până la 6 luni nu s-a dovedit a avea niciun efect semnificativ clinic asupra numărului de spermatozoizi, mobilității sau morfologiei lor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Aciclovir este absorbit doar parțial de intestine.

În urma dozelor de 200 mg de aciclovir administrate la fiecare patru ore la adulți, concentrațiile maxime medii în stare de echilibru (C_{ssmax}) ating 0,7 $\mu\text{g/mL}$ (3,1 μM).

După ce au fost administrate adulților doze de 400 mg și 800 mg la fiecare patru ore, s-a observat o creștere a C_{ssmax} proporțional mai mică decât doza, cu rate atingând 1,2 și 1,8 $\mu\text{g/mL}$ (5,3 și 8 μM).

Distribuție

Aciclovir este distribuit în țesuturi, inclusiv în creier, rinichi, plămâni, ficat, mușchi, secreții vaginale și lichid herpetic vezicular.

Volumul mediu de distribuție de 26 L arată că aciclovir este distribuit prin volumul total de apă din corp.

Valorile aparente după administrarea orală (V_d/F) variază de la 2,3 la 17,8 L/kg.

Aciclovir este slab legat de proteinele plasmatică (9-33%) și nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care implică deplasarea aciclovirului de la locurile sale de legare.

Nivelurile din lichidul cefalorahidian sunt de aproximativ 50% din concentrațiile plasmatică la starea de echilibru.

Metabolizare

Aciclovir este excretat în principal pe cale renală nemodificat. 9-(carboxi-metoximetil)guanina, principalul metabolit al aciclovirului, reprezintă aproximativ 10 - 15 % din doza excretată în urină.

Eliminare

Expunerea sistemică medie ($ASC_{0-\infty}$) la aciclovir variază între 1,9 și 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ după o doză de 200 mg. La adulți, timpul de înjumătățire plasmatică terminal al aciclovirului după administrarea aciclovirului IV este de aproximativ 2,9 ore. Clearance-ul renal al aciclovirului ($CL_R=14,3$ L/h) este mult mai mare decât clearance-ul creatininei, arătând că o secreție tubulară, alături de filtrarea glomerulară, ajută medicamentul să fie eliminat de către rinichi. Timpul de înjumătățire și clearance-ul total al aciclovirului depind de funcția renală. Ca urmare, se recomandă adaptarea dozei la pacienții care suferă de insuficiență renală. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal la nou-născuți (0-3 luni) tratați cu doze de 10 mg/kg, administrate sub formă de perfuzie de o oră la fiecare 8 ore, a fost de 3,8 ore.

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

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

Carcinogenitate

Aciclovir nu s-a dovedit a fi 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 în urma unor doze subcutanate atât de mari încât s-a produs toxicitate maternă. Relevanța clinică a acestor constatări este incertă.

Fertilitatea

Efecte adverse în mare parte reversibile asupra spermatogenezei în asociere cu toxicitatea generală la și câine au fost raportate numai la doze de aciclovir mult mai mari decât cele utilizate terapeutic. Studiile pe două generații la șoarece nu au evidențiat niciun efect al aciclovirului (administrat pe cale orală) asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (utilizat pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 23-27°C sub lumină artificială și la 2-8°C când este dizolvat în 20 ml de apă pentru preparate injectabile sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la 23-27°C la o concentrație de Aciclovir 5,0 mg/ml după diluare cu soluțiile compatibile menționate la pct. 6.6.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de utilizare revin în responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 până la 8° C sau timpii indicați mai sus pentru stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, oricare dintre acestea este mai scurtă, cu excepția cazului în care deschiderea/reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, diluare, prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă transparentă de tip I cu o capacitate de 20 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutil de 20 mm și garnituri din aluminiu de 20 mm, cu capace de plastic colorate (galben).

Mărimile de ambalaj: 1, 5 sau 10 fiole.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se pregăti imediat înainte de utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Reconstituirea:

Aciclovir Noridem trebuie reconstituit folosind următoarele volume fie de apă pentru preparate injectabile, fie de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a furniza o soluție care conține 25 mg de aciclovir per ml:

Volumul de formulare de lichid pentru reconstituire

fiolă de 500 mg 20 ml

Din doza calculată, trebuie determinate numărul adecvat și concentrația de fiole care trebuie utilizate.

Pentru a reconstitui fiecare fiolă, se adaugă volumul recomandat de lichid de perfuzie și se agită ușor până când conținutul fiolei s-a dizolvat complet.

Administrarea

Doza necesară de Aciclovir Noridem trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă lentă pe o perioadă de o oră.

După reconstituire, Aciclovir Noridem poate fi administrat cu o pompă de perfuzie cu viteză controlată.

Alternativ, soluția reconstituită poate fi diluată în continuare pentru a da o concentrație de aciclovir nu mai mare de 5 mg/ml (0,5% g/v) pentru administrare prin perfuzie.

Volumul necesar de soluție reconstituită la soluția perfuzabilă aleasă trebuie adăugat, așa cum se recomandă mai jos, și agitat bine pentru a asigura o amestecare adecvată.

Pentru copii și nou-născuți, unde este indicat să se mențină volumul de lichid de perfuzie la un nivel minim, se recomandă ca diluarea să se bazeze pe 4 ml soluție reconstituită (100 mg aciclovir) adăugată la 20 ml de lichid de perfuzie.

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

Când este diluat în conformitate cu schemele recomandate, Aciclovir Noridem este cunoscut a fi compatibil cu următoarele lichide de perfuzie:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Perfuzie intravenoasă cu clorură de sodiu (0,45% g/v)

- Perfuzie intravenoasă cu clorură de sodiu (0,18% g/v) și glucoză (4% g/v)
- Perfuzie intravenoasă cu clorură de sodiu (0,45% g/v) și glucoză (2,5% g/v)
- Perfuzie intravenoasă cu compus lactat de sodiu (soluție Hartmann).

Aciclovir Noridem când este diluat în conformitate cu schema de mai sus, va da o concentrație de aciclovir nu mai mare de 0,5% g/v.

Deoarece nu este inclus niciun conservant antimicrobian, reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții de asepsie completă, imediat înainte de utilizare, iar orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Soluțiile reconstituite sau diluate nu trebuie refrigerate.

Dacă apare turbiditate sau cristalizare vizibilă în soluție înainte sau în timpul perfuziei, preparatul trebuie eliminat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14888/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023