

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir Farmex 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține aciclovir 200 mg.

Excipient: galben amurg FCF (E 110), carmoizină (E 122).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu corp alb opac și capac roșu opac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aciclovir Farmex 200 mg este indicat pentru:

- tratamentul infecțiilor herpetice cutaneo-mucoase (inclusiv cu localizare genitală) primare sau recurente, determinate de virusul herpes simplex (VHS);
- prevenirea infecțiilor recurente determinate de VHS la pacienți imunocompetenți;
- prevenirea infecțiilor determinate de VHS la pacienți imunodeprimați;
- 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, administrat oral de 5 ori pe zi, la intervale de aproximativ 4 ore. Durata tratamentului este de 5 zile; în infecțiile severe, tratamentul poate fi prelungit.

În cazul pacienților cu 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

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 administrate 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

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 virusul 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 rapid posibil după 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 după apariția erupției.

Copii și adolescenți

Pentru tratamentul infecțiilor determinate de VHS, precum și pentru prevenirea acestora la imunodeprimați: doza pentru copii 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).

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, valaciclovir sau la oricare din excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece aciclovirul se excreta pe cale renală, dozele la pacienții cu insuficiență renală trebuie reduse (vezi pct. 4.2). Datorită riscului pacienților vârstnici de a avea o funcție renală redusă, trebuie avută în considerare necesitatea scăderii 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).

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

La câțiva pacienți imunocompromiși la administrarea îndelungată sau cure repetate a fost observată apariția unor tulpini virale rezistente la aciclovir.

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).

Toți pacienții trebuie instruiți cum să evite transmiterea virusului, mai ales în prezența unor leziuni active.

Aciclovir Farmex 200 mg conține galben amurg FCF (E 110) și carmoizină (E 122). Pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.

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 scad 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 când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Totuși, nu este necesară ajustarea dozelor, datorită indicelui terapeutic mare al aciclovirului.

Studiile efectuate nu au evidențiat modificări aparente în farmacocinetica aciclovirului în cazul administrării concomitente cu zidovudina, la pacienții infectați cu HIV.

4.6 Sarcina și alăptarea

În studiile convenționale la animale nu s-au observat efecte embriotoxice sau teratogene (vezi pct. 5.3).

După punerea pe piață, monitorizarea femeilor gravide tratate cu aciclovir a evidențiat efectele tuturor formulărilor.

Anomaliile la naștere observate la subiecții expuși la aciclovir nu au dovedit trăsături comune sau unice care să sugereze o aceeași cauză.

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

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. Prin urmare, se recomandă prudență când aciclovirul este administrat femeilor care alăptează.

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.

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 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 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 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, colică renală.

Colica renală poate fi asociată cu insuficiență renală și cristalurie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate, febră.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Aciclovirul este absorbit numai 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 (cum sunt greață și vărsături) și tulburări neurologice (cum sunt cefalee și confuzie).

Supradozajul aciclovirului administrat intravenos a determinat creșterea creatininemiei, ureei sanguine și ulterior, insuficiență renală. Efecte neurologice, incluzând confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă au fost descrise în asociere cu supradozajul pe cale intravenoasă.

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.

Aciclovirul 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), 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 gazda 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

Aciclovirul este absorbit numai parțial din intestin. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) după administrarea unor doze de 200 mg la intervale de 4 ore 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 $\mu\text{g/ml}$). Valoarea C_{max} după administrarea unor doze de 400 mg, respectiv 800 mg la intervale de 4 ore a fost de

5,3 micromol (1,2 µg/ml), respectiv 8 micromol (1,8 µg/ml), iar valoarea C_{\min} a fost de 2,7 micromol (0,6 µg/ml), respectiv 4 micromol (0,9 µg/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 au fost de 22,7 micromol (5,1 µg/ml), 43,6 micromol (9,8 µg/ml), 92 micromol (20,7 µg/ml), respectiv 105 µM (23,6 micromol). La starea de echilibru, C_{\min} corespunzătoare după 7 ore au fost de 2,2 micromol (0,5 µg/ml), 3,1 micromol (0,7 µg/ml), 10,2 micromol (2,3 µg/ml), respectiv 8,8 micromol (2,0 µg/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 µg/ml), iar C_{\min} a fost de 10,1 micromol (2,3 µg/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 sub formă nemodificată prin rinichi. 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 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 durata 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 la două generații de șoareci cu aciclovir administrat oral nu au evidențiat afectarea fertilității.

La om nu există date despre efectul aciclovir administrat oral asupra fertilității feminine. S-a demonstrat că aciclovir administrat oral nu are efecte ireversibile asupra numărului, morfologiei sau motilității spermatozoizilor.

Teratogenitate

Administrarea sistemică a aciclovirului în testele standard acceptate internațional 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
Dioxid de titan (E 171)
Azorubină Carmoizină (E 122)
Galben amurg FCF (E 110)
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. Farmex Company S.R.L.
Sat Pipera, Str.Drumul Potcoavei nr.30
Voluntari, Jud.Ilfov, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2878/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare –Octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2010