

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIROLEX 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține aciclovir 250 mg, sub formă de aciclovir sodic 274,38 mg.

Excipient cu efect cunoscut:sodiu: 1,01 mmol (23,3 mg) per flacon

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții cu virusul Herpes simplex:

- herpes genital primar
- encefalită herpetică și infecții generalizate
- herpes cutaneomucos la pacienții imunodeficitari
- herpes neonatal
- alte infecții (eczema herpetică, hepatită, proctită, esofagită, pneumonia)
- prevenția infecțiilor cu virusul *Herpes simplex* (după transplant de măduvă osoasă sau rinichi, în aplazia măduvei osoase după tratament cu citostatice; herpes genital recurent (de 6 ori sau mai mult pe an), infecții frecvente ce apar la pacienții imunocompetenți, infecții la pacienții imunodeficitari.

Infecții cu virusul Varicella-zoster:

- varicela la pacienții imunodeficitari
- forme severe sau prelungite de varicelă la pacienții imunocompetenți
- complicațiile varicelei prin efectul direct al virusului *Varicella-zoster*
- herpes zoster la pacienții imunodeficitari
- complicațiile herpes zoster produse prin efectul direct al virusului *Varicella-zoster*
herpes zoster oftalmic, herpes zoster otic, herpes zoster în special la pacienții peste 50 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

<i>Indicație</i>	Dozarea pentru adulți și copii peste 12 ani	Dozarea pentru copii de la 3 luni la 12 ani	Durata tratamentului
Infecția cu <i>Herpes simplex</i>	5 mg/kg la 8 ore	250 mg/m ² la 8 ore	5 zile
Encefalita herpetică	10 mg/kg la 8 ore	500 mg/m ² la 8 ore	14 până la 21 zile
Infecția cu virusul Varicella-zoster la pacienți imunocompetenți	10 mg/kg la 8 ore	500 mg/m ² la 8 ore	7 până la 10 zile
Infecția cu virusul Varicella - zoster la pacienți imunodeficienți	10 mg/kg la 8 ore	500 mg/m ² la 8 ore	7 până la 10 zile
Prevenția infecțiilor cu virusul <i>Herpes simplex</i>	250 mg/m ² la 8 ore		

Nou-născuți și copii cu vârsta mai mică de 3 luni

Doza se calculează în funcție de greutate.

Doza recomandată la copii suspecțivi herpes neonatal este 20 mg/kg greutate corporală i.v. la fiecare 8 ore, timp de 21 de zile, pentru boală diseminată la nivelul sistemului nervos central sau 14 zile pentru boală limitată la piele și mucoase.

Copii cu funcție renală alterată necesită modificarea dozei în funcție de gradul de afectare renală (vezi "Insuficiența renală").

Persoane vârstnice

La vârstnici trebuie luată în considerare afectarea funcției renale. Eliminarea aciclovirului la vârstnici scade în paralel cu clearance-ul creatininei. Prin urmare, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei.

Este recomandată o hidratare adecvată a pacienților pe durata tratamentului.

Insuficiența renală

Ajustarea dozei se face în funcție de clearance-ul creatininei, exprimat în ml/min, pentru adulți și adolescenți, și în funcție de suprafața corporală (ml/min/1,73 mp) la copii cu vârsta mai mică de 3 ani.

Se recomandă următoarele ajustări:

Clearance creatinină	Doze
25-50 ml/min	Doza recomandată (5-10 mg/kg corp) trebuie administrată la intervale de 12 ore.
10-25 ml/min.	Doza recomandată (5-10 mg/kg corp) trebuie administrată la intervale de 24 ore.
0-10 ml/min.	La pacienții cu dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) doza recomandată (5-10 mg/kg corp) trebuie înjumătățită și trebuie

	administrată la intervale de 24 de ore. La pacienții cu hemodializă, doza recomandată (5-10 mg/kg corp) trebuie înjumătățită și trebuie administrată la intervale de 24 de ore, imediat după dializă.
--	---

Ajustarea dozei la nou-născuți și copii:

Clearance creatinină	Doze
25-50 ml/min/1,73 m ²	Doza recomandată (250-500 mg/mp sau 20 mg/kg corp) trebuie administrată la intervale de 12 ore.
10-25 ml/min. /1,73 m ²	Doza recomandată (250-500 mg/mp sau 20 mg/kg corp) trebuie administrată la intervale de 24 ore.
0-10 ml/min. /1,73 m ²	La pacienții cu dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) doza recomandată (250-500 mg/mp sau 20 mg/kg corp) trebuie înjumătățită și trebuie administrată la intervale de 24 de ore. La pacienții cu hemodializă, doza recomandată (5-10 mg/kg corp) trebuie înjumătățită și trebuie administrată la intervale de 24 de ore după dializă.

Mod de administrare

Administrarea intravenoasă de aciclovir va fi întotdeauna lentă; durata perfuziei trebuie să fie de cel puțin 1 oră.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții la care se administrează soluție perfuzabilă sau doze mari de aciclovir pe cale orală, trebuie hidratați adecvat.

Pentru evitarea precipitării aciclovirului la nivel renal, durata administrării perfuziei trebuie să fie de peste o oră; trebuie evitată administrarea rapidă sau în bolus.

Riscul insuficienței renale crește odată cu utilizarea altor medicamente nefrotice. Se recomandă precauție la administrarea i.v. a aciclovirului concomitent cu alte medicamente nefrotice.

Utilizare la pacienții cu insuficiență renală și la persoane vârstnice

Aciclovir este eliminat prin clearance renal, de aceea doza trebuie ajustată la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct. 4.2). Este posibil ca pacienții vârstnici să prezinte o reducere a funcției renale și astfel necesită ajustarea dozei. persoanele vârstnice cât și pacienții cu insuficiență renală prezintă un risc crescut de dezvoltare a unor reacții adverse neurologice, de aceea trebuie monitorizați. În cazurile raportate, aceste reacții au fost, în general, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Administrarea prelungită sau repetată a aciclovir la pacienții cu imunodeficiență severă poate determina selecția tulpinilor virale cu sensibilitate scăzută, care pot să nu mai răspundă la tratamentul continuu cu aciclovir (vezi pct. 5.1).

La pacienții în tratament cu aciclovir soluție perfuzabilă în doze mari (de exemplu, pentru encefalită herpetică), este necesară o atenție specifică privind funcția renală, mai ales în cazul în care pacienții sunt deshidratați sau prezintă insuficiență renală de orice grad.

A se evita contactul soluției cu zona oftalmică sau bucală.

Informații importante privind unele componente ale Virolex

Virolex conține 1,01 mmol (23,3 mg) sodiu per fiolă și trebuie luat în considerare de către pacienții cu regim hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovirul se elimină sub formă nemodificată pe cale urinară, prin secreție renală tubulară activă. Orice alt medicament care se elimină prin același mecanism poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale aciclovirului. **Probenecidul** și **cimetidina** cresc ASC a aciclovirului prin acest mecanism și scad clearance-ul renal al aciclovirului. Totuși, datorită indexului terapeutic larg al aciclovirului, nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienții în tratament i.v. cu aciclovir, este necesară precauție în cazul administrării concomitente de medicamente care prezintă aceeași cale de eliminare cu aciclovirul, datorită potențialului de creștere a concentrațiilor plasmatice ale unuia sau ambelor medicamente sau ale metaboliților acestora. În cazul administrării concomitente, s-au observat creșteri ale ASC pentru aciclovir și pentru metabolitul inactiv al **micofenolatului de mofetil**, un imunodepresiv utilizat la pacienții cu transplant de organ,

De asemenea, este necesară precauție (cu monitorizarea funcției renale) la administrarea aciclovirului în perfuzie, concomitent cu medicamente care afectează alte aspecte fiziologice renale (de exemplu, **ciclosporină, tacrolimus**).

În cazul administrării concomitente a litiului și unor doze mari de aciclovir soluție perfuzabilă, trebuie monitorizată atent litemia, din cauza riscului de toxicitate a litiului.

Un studiu clinic experimental la 5 pacienți bărbați 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

Utilizarea aciclovirului trebuie luată în considerare numai dacă beneficiile potențiale depășesc posibilitatea apariției unor riscuri necunoscute. În perioada de după punerea pe piață au fost înregistrate efecte asupra sarcinii în cazul femeilor gravide în tratament cu orice formulare 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.

Alăptarea

După administrarea orală de 200 mg acilovir de 5 ori pe zi, aciclovirul a fost detectat în lapte în concentrații de 0,6 până la 4,1 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. Aceste nivele pot expune sugarii la concentrații potențiale de până la 0,3 mg pe kg greutate corporală și zi. De aceea, se recomandă precauție la administrarea aciclovirului la femeile care alăptează.

Fertilitatea
Vezi pct. 5.3.

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

Aciclovir i.v. în soluție perfuzabilă este utilizat în general la pacienții spitalizați și datele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu sunt, de obicei, relevante.

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

Totuși, aciclovir poate genera reacții neurologice reversibile precum confuzie, halucinații, agitație, tremor, somnolență, psihoze și comă.

4.8 Reacții adverse

Categoriile de frecvență asociate cu evenimentele adverse de mai jos sunt estimative. Pentru cele mai multe dintre aceste evenimente nu există date adecvate pentru evaluarea incidenței. În plus, incidența evenimentelor adverse poate varia în funcție de indicație.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		anemie, trombocitopenie, leucopenie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			reacție anafilactică
<i>Tulburări psihice¹</i>			agitație, confuzie, halucinații, psihoze
<i>Tulburări ale sistemului nervos¹</i>			cefalee, amețeli, comă, convulsii, tremor, somnolență, encefalopatie, disartrie, ataxie
<i>Tulburări vasculare</i>	flebită		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	vărsături, greață		diaree, durere abdominală
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice		creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatice ale bilirubinei, icter, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	prurit, urticarie, erupții cutanate tranzitorii		angioedem

	(inclusiv fotosensibilitate)		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	creșterea uremiei și creatininemiei ²		disfuncție renală, insuficiență renală acută, durere renală ³
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			fatigabilitate, hipertermie, reacții inflamatorii locale ⁴

¹ Reacțiile sunt în general reversibile și de obicei apar la pacienții cu disfuncție renală sau alți factori de risc (vezi pct. 4.4).

² Creșterea rapidă a uremiei și creatininemiei se crede că este asociată nivelelor maxime ale concentrațiilor plasmatice și stării de hidratare a pacientului. Pentru evitarea acestor efecte, medicamentul nu trebuie administrat sub formă de bolus injectabil, ci sub forma unei perfuzii lente, într-o perioadă de 1 oră.

³ Se recomandă hidratare adecvată. De obicei, disfuncția renală răspunde rapid la rehidratarea pacientului și/sau la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Numai în cazuri excepționale apare insuficiență renală acută. Insuficiența renală poate fi asociată cu durere în loja renală.

⁴ În cazul în care substanța perfuzată pătrunde paravenos, apar reacții inflamatorii locale severe, uneori ducând până la leziuni cutanate.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul aciclovirului administrat i.v. determină creșterea creatininemiei, uremiei și insuficiență renală ulterioară. În caz de supradozaj, au fost descrise efecte neurologice, incluzând confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă.

Tratament

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne de toxicitate. Hemodializa determină creșterea semnificativă a eliminării din circulație a aciclovirului și de aceea, poate fi considerată o opțiune de tratament în cazul supradozajului simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Aciclovir este agent antiviral cu efecte locale și sistemice. Exerciță acțiune virustatică și este eficient împotriva virusului *Herpes simplex*, tip 1 și 2 (HSV-1 și HSV-2), și virusului *Varicella-zoster* (VZV).

În celulele infectate cu virusuri, aciclovirul este fosforilat în monofosfat de aciclovir. Reacția este catalizată de enzima timidin kinaza, care este codată de virus mai bine decât de o celulă neinfectată. Kinazele celulare fosforilează monofosfatul de aciclovir în di și trifosfat. Trifosfatul de aciclovir este o formă activă și acționează ca inhibitor și substrat pentru polimerazele ADN viral. Previne sinteza ADN viral, fără să afecteze procesele normale celulare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Aciclovir penetrează bine în țesuturi, organe și fluide: creier, rinichi, plămâni, ficat, mușchi, splină, uter, mucoasa vaginală, secrețiile vaginale, lichidul cefalorahidian și fluidul vezicular herpetic. 15,4% din aciclovir se leagă de proteinele plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Aciclovirul nu suferă metabolism de primă trecere.

$T_{1/2}$ biologic al formei orale de administrare, la adulții cu funcție renală normală, este de aproximativ 3 ore.

La subiecții sănătoși, aciclovirul este excretat în formă nemodificată prin urină (80%); procesele principale de eliminare sunt secreție tubulară și filtrare glomerulară. 8,5 - 14% din aciclovir se excretă sub formă de metabolit carboximetoximetil guanină; în insuficiența renală, aproape toată substanța activă se prezintă sub această formă.

Aciclovirul este prezent și în fecale într-un procent de sub 2% și în aerul expirat, în cantități neglijabile.

Farmacocinetica aciclovirului la copiii de peste 1 an este similară farmacocineticii adulților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Valorile DL_{50} la șobolan sunt: p.o. >20000 mg/kg.; i.v. >600 mg/kg; i.p. = 1210-1305 mg/kg. Valorile DL_{50} la șoarece sunt puțin mai scăzute: p.o. >10000 mg/kg; i.v. = 405 mg/kg; i.p. = 999-1454 mg/kg.

În studiile de toxicitate subacută la șoarece, la care s-a administrat per os aciclovir în doze de 50, 150 și 450 mg/kg/zi, nu s-au observat semne de toxicitate. La șobolanii care au primit 20, 40 și 80 mg aciclovir/kg în injecție rapidă i.v., timp de 3 săptămâni, a apărut nefropatia obstructivă. Dozele de 5 - 10 mg aciclovir/kg nu au avut aceste efecte. Leziunile renale apărute la șobolani datorită cristalelor de substanță activă prin precipitarea aciclovirului în tubulii renali a fost reversibilă și a dispărut după 2 săptămâni; ingredientul activ a fost administrat prin injecție rapidă intravenoasă. Câinilor Beagle li s-au administrat doze de 10, 20, 25, 50 și 100 mg aciclovir/kg prin injecție rapidă intravenoasă administrată de 2 ori pe zi, timp de 1 lună. Câinii care au primit 100 mg/kg, de 2 ori pe zi au murit în ziua a 8-a de tratament; câinii care au primit 50 mg/kg, de 2 ori pe zi, au murit în perioada 21-31 de tratament.

Semnele clinice de toxicitate au fost numeroase și au rezultat în principal din modificările morfologice și funcționale: hipoplazia mucoasei esofagiene și gastrointestinale, a țesutului limfatic și măduvei osoase. La 20 și 25 mg/kg, de 2 ori pe zi, leziunile de organ s-au manifestat la nivelul rinichilor. Principalele semne ale leziunilor renale au fost acumularea de apă și hipostenuria. Dozele de 10 mg aciclovir/kg, administrate de 2 ori pe zi, nu au avut efecte la câinii Beagle tratați i.v..

Într-un studiu de fertilitate, aciclovirul administrat prin gavaj la 2 generații de șoareci F0 în doze de 50, 150 și 450 mg aciclovir/kg/zi nu au produs reacții adverse; unii șoareci au fost evaluați pentru efecte teratogenice, iar alții pentru efecte asupra dezvoltării postnatale, inclusiv tulburări de comportament. Aciclovirul nu a fost embriotoxic și nu a produs malformații fetale administrat la femelele gestante de șoareci și șobolani, în doze de 12, 25 și 50 mg/kg/zi, în timpul perioadei de organogeneză majoră. Aciclovirul, injectat subcutan la puii de șobolan nou-născuți, în doze de 5, 20 și 80 mg/kg/zi, timp de 19 zile, a produs o scădere semnificativă a greutateii corporale numai la dozele cele mai mari. La aceste doze s-au observat leziuni ușoare renale, dar nu și alte reacții adverse asupra altor sisteme de organe. Conform unor studii de toxicologie preclinică, aciclovirul nu produce tulburări în dezvoltarea mamiferelor.

Șobolanii și soarecii la care s-au administrat 50, 150 și 450 mg aciclovir/kg prin gavaj, nu au prezentat semne de carcinogenicitate.

Studiile *in vitro* de transformare celulară nu au avut rezultate clare, deoarece dozele foarte mari de aciclovir au produs modificări evidente numai într-unul dintre sisteme.

În unele studii pe animale, aciclovirul a avut efecte mutagenice la doze foarte mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

6.2 Incompatibilități

Apa pentru preparate injectabile utilizată pentru diluția pulberii pentru obținerea soluției perfuzabilă, nu trebuie să conțină conservanți (benzil alcool sau parabeni), datorită riscului de precipitare.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Perioada de valabilitate a soluției perfuzabile reconstituite este de 12 ore, în cazul păstrării la temperaturi sub 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru precauții de păstrare privind soluția reconstituită, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră a câte 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Conținutul unui flacon trebuie dizolvat în 10 ml apă pentru preparate injectabile sau ser fiziologic. Soluția astfel obținută poate fi administrată cu o seringă. Pentru perfuzie i.v., este necesară o diluție suplimentară cu cel puțin 50 ml lichid de perfuzie. Conținutul a 2 flacoane de medicament trebuie amestecat cu 100 ml lichid de perfuzie. Dacă este necesară o doză mai mare de 500 mg, trebuie adăugată o cantitate adecvată de lichid pentru perfuzie.

Pentru copii la care dozele sunt de 100 mg sau mai puțin, conținutul unui flacon trebuie întâi dizolvat în 10 ml apă pentru preparate injectabile sau ser fiziologic, după care se adaugă o cantitate adecvată, corespunzătoare dozei, în lichidul de perfuzie, într-un raport de 1:5 (de exemplu, 4 ml în 20 ml).

Pulberea pentru soluție perfuzabilă trebuie dizolvată și diluată imediat înainte de utilizare, în mediu aseptice. Deoarece flacoanele nu conțin conservant, soluția rămasă neutilizată, trebuie îndepărtată.

Agitați bine înainte de utilizare. Dacă devine opacă sau cristalizează, soluția trebuie îndepărtată.

Ca lichide de perfuzie pot fi utilizate soluție de ser fiziologic sau soluție Ringer lactat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka d.d., Novo Mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7550/2006/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Prima autorizare – iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2016