

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Aciclovir Hikma, 250 mg, Pó para solução para perfusão

Aciclovir Hikma, 500 mg, Pó para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aciclovir Hikma 250 mg: Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de aciclovir, na forma de sal sódico

Aciclovir Hikma 500 mg: Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de aciclovir, na forma de sal sódico

Excipiente com efeito conhecido:

Aciclovir Hikma 250 mg: cada frasco para injetáveis contém 26,2 mg de sódio.

Aciclovir Hikma 500 mg: cada frasco para injetáveis contém 52,2 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão

Pó branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Aciclovir Hikma está indicado para:

- o tratamento de infeções por *Herpes simplex* em doentes imunocomprometidos e no tratamento do herpes genital inicial grave, em doentes não-imunocomprometidos;
- a profilaxia de infeções por *Herpes simplex* em doentes imunocomprometidos;
- Tratamento do herpes zoster (vírus da *Varicella zoster*) em doentes imunocompetentes em que um se prevê uma grave evolução da doença;
- Tratamento de infeções iniciais e recorrentes de *Varicella zoster* em doentes imunocomprometidos;
- o tratamento da encefalite herpética;
- o tratamento de infeções por *Herpes simplex* em recém-nascidos e lactentes até aos 3 meses de idade.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos e adolescentes > 12 anos de idade:*

Em doentes com infeções por *Herpes simplex* (exceto encefalite herpética) e para a sua profilaxia ou infeções por *Varicella zoster*, Aciclovir Hikma deve ser administrado em doses de 5 mg/kg de peso corporal, de 8 em 8 horas, caso não haja compromisso renal (ver Compromisso renal).

Em doentes imunocomprometidos com infeções por *Varicella zoster* ou doentes com encefalite herpética, Aciclovir Hikma deve ser administrado em doses de 10 mg/kg de peso corporal, de 8 em 8 horas, caso não haja compromisso renal (ver Compromisso renal).

Em doentes obesos aos quais foi administrada uma dose intravenosa de aciclovir baseada no seu peso corporal real podem obter-se concentrações plasmáticas superiores (ver secção 5.2). Deste modo, deve considerar-se uma redução da dose em doentes obesos, especialmente naqueles com compromisso renal ou que sejam idosos.

#### *População pediátrica:*

A dose de Aciclovir Hikma em recém-nascidos e crianças até aos 12 anos de idade é calculada em função do peso corporal.

Infeções neonatais por *Herpes simplex* (confirmadas ou suspeitas):

A dosagem de Aciclovir Hikma em recém-nascidos e lactentes até 3 meses de idade é calculada com base no peso corporal.

20 mg/kg de peso corporal, de aciclovir, por via intravenosa, de 8 em 8 horas durante 21 dias em caso de doença disseminada ou do SNC, ou durante 14 dias para a doença limitada à pele e membranas mucosas.

Os lactentes, bebés e crianças a partir dos 3 meses de idade com infeção por *Herpes simplex* ou *Varicella zoster* (exceto encefalite herpética) devem receber 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 8 em 8 horas, exceto se a função renal estiver comprometida.

Os lactentes, bebés e crianças a partir dos 3 meses de idade com encefalite herpética devem receber 20 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 8 em 8 horas, exceto se a função renal estiver comprometida.

Os lactentes, bebés e crianças imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 3 meses e os 12 anos com infeção por *Varicella zoster* devem receber 20 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 8 em 8 horas, exceto se a função renal estiver comprometida.

Os lactentes, os bebés e as crianças imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 3 meses e os 12 anos com infeção por *Herpes simplex* devem receber 20 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 8 em 8 horas durante 21 dias para a encefalite herpética ou durante 14 dias para a doença limitada à pele e às membranas mucosas, exceto se a função renal estiver comprometida.

Recém-nascidos, lactentes, bebés e crianças com função renal comprometida necessitam de uma posologia ajustada ao grau de compromisso (ver Compromisso renal).

#### *Idosos:*

Deve ser considerada a possibilidade de compromisso renal em idosos e a posologia deve ser ajustada de acordo com a situação (ver Compromisso renal, abaixo).

Deve manter-se a hidratação adequada do doente.

#### *Compromisso renal:*

Recomenda-se precaução quando se administra Aciclovir Hikma a doentes com função renal comprometida. Deve ser mantida uma hidratação adequada.

O ajustamento da dose em doentes com compromisso renal é baseado na depuração da creatinina, em unidades de ml/min em adultos e adolescentes, e em ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em recém-nascidos, lactentes, bebés e crianças até aos 12 anos. Sugerem-se os seguintes ajustamentos na posologia:

*Ajustamento posológico em adultos e adolescentes > 12 anos de idade:*

Depuração da creatinina	Dosagem para infecção por <i>Herpes simplex</i> ou <i>Varicella zoster</i>	Dosagem para encefalite herpética ou doentes imunocomprometidos com infecção por <i>Varicella zoster</i>
25 a 50 ml/min	5 mg/kg de peso corporal de 12 em 12 horas.	10 mg/kg de peso corporal de 12 em 12 horas
10 a 25 ml/min	5 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas	10 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas
0 (anúrica) a 10 ml/min	2,5 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas	5 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas
Doentes a receber hemodiálise	2,5 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas após diálise	5 mg/kg de peso corporal de 24 em 24 horas após diálise

*Ajuste posológico em lactentes e crianças ≤ 12 anos de idade:*

Depuração de creatinina	Dosagem para infecção por <i>Herpes simplex</i> ou <i>Varicella zoster</i>	Dosagem para encefalite herpética ou doentes imunocomprometidos com infecção por <i>Varicella zoster</i>
25 a 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	10 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia	20 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia
10 a 25 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	5 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia	10 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia
0 (anúrica) a 10 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	2,5 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia	5 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia
Doentes a receber hemodiálise	2,5 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia	5 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia

Modo de administração

***Via intravenosa***

Perfusão intravenosa lenta durante 1 hora.

A duração do tratamento com Aciclovir Hikma é geralmente de 5 dias, podendo ser adaptado de acordo com a situação clínica do doente e a sua resposta à terapêutica. O tratamento da encefalite herpética tem geralmente a duração de 10 dias. O tratamento de infeções por herpes neonatal tem geralmente a duração de 14 dias para infeções mucocutâneas (pele-olhos-boca) e 21 dias para doença do sistema nervoso central ou disseminada.

A duração da administração profilática de Aciclovir Hikma é determinada pela duração do período de risco.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa – aciclovir, ou valaciclovir, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em doentes a receber aciclovir por via intravenosa ou em doses orais elevadas deve ser mantida hidratação adequada.

A administração de doses por via intravenosa, deve ser feita por perfusão durante pelo menos 1 hora para evitar a precipitação de aciclovir nos rins; a injeção rápida ou em bólus deve ser evitada.

O risco de compromisso renal aumenta com a administração de outros medicamentos nefrotóxicos. É necessário um cuidado especial quando se está a administrar aciclovir por via intravenosa juntamente com outros medicamentos nefrotóxicos.

Deve ser evitado o contato com os olhos e pele desprotegida.

#### Utilização em doentes com compromisso renal e em doentes idosos:

O aciclovir é eliminado por depuração renal, por esta razão a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Dosagem nos idosos: Nos idosos, a depuração total do aciclovir diminui paralelamente à depuração da creatinina. Deve ser dada especial atenção à redução da dosagem em doentes idosos com insuficiência da depuração da creatinina. Recomenda-se que o estado de hidratação e a depuração da creatinina sejam avaliados antes da administração de doses elevadas de aciclovir, especialmente em doentes idosos, que possam ter uma função renal reduzida apesar da concentração normal de creatinina sérica. Quer os doentes idosos quer os com compromisso renal têm um risco aumentado de desenvolver efeitos indesejáveis neurológicos e devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar estes efeitos. Em casos notificados, estas reações são geralmente reversíveis, com a descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

Em doentes a receber Aciclovir Hikma em doses mais elevadas (por exemplo para encefalite herpética) devem ser tomados cuidados específicos relativamente à função renal, principalmente em doentes desidratados ou com qualquer grau de compromisso renal.

Aciclovir Hikma reconstituído tem um pH de aproximadamente 11, e não deve ser administrado por via oral.

Tratamentos prolongados ou repetidos com aciclovir em indivíduos gravemente imunocomprometidos podem resultar na seleção de estirpes de vírus com sensibilidade reduzida, os quais podem não responder ao tratamento continuado com aciclovir (ver secção 5.1).

#### Aciclovir Hikma 250 mg:

Este medicamento contém 26,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,31% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### Aciclovir Hikma 500 mg:

Este medicamento contém 52,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 2,61% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aciclovir é eliminado principalmente pela urina, na forma inalterada, por secreção tubular ativa. Qualquer medicamento, administrado concomitantemente, que compita com este mecanismo pode aumentar as concentrações plasmáticas de aciclovir. A **probenecida** e a **cimetidina** aumentam a AUC (Área sob a Curva) do aciclovir por este mecanismo e reduzem a depuração renal do aciclovir. Contudo, não é necessário ajustamento da dose devido ao amplo índice terapêutico do aciclovir.

Em doentes a receber Aciclovir Hikma por via intravenosa, é necessária uma atenção especial durante a administração concomitante de medicamentos que competem com o aciclovir pela eliminação, devido ao potencial aumento dos níveis plasmáticos de um ou de ambos os medicamentos ou seus metabolitos. Quando os dois medicamentos são administrados simultaneamente, foi demonstrado um aumento das AUCs plasmáticas do aciclovir e do metabolito inativo **micofenolato de mofetil**, um agente imunossupressor usado em doentes transplantados.

Se for administrado **lítio** simultaneamente com doses elevadas de aciclovir por via intravenosa, a concentração sérica de lítio deve ser rigorosamente monitorizada devido ao risco de toxicidade com lítio. A administração simultânea de Aciclovir Hikma por via intravenosa e medicamentos que afetem outros aspetos da fisiologia renal (por ex.: **ciclosporina**, **tacrolímus**) requer especial atenção (com monitorização das alterações da função renal).

Um estudo experimental em cinco indivíduos do sexo masculino indicou que o tratamento simultâneo com aciclovir aumenta a AUC da totalidade de **teofilina** administrada em aproximadamente 50%. É recomendável medir as concentrações plasmáticas durante o tratamento simultâneo com aciclovir.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

O uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando os benefícios esperados para a mãe sejam superiores à possibilidade de riscos desconhecidos.

Uma avaliação pós-comercialização de aciclovir documentou os resultados obtidos em grávidas expostas a qualquer formulação de aciclovir. Estes registos demonstraram que não houve um aumento do número de defeitos congénitos nos recém-nascidos expostos ao aciclovir, em comparação com a população em geral, e as deficiências congénitas que se verificaram mostraram não ter nenhuma exclusividade ou padrão consistente que sugiram uma causa comum. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.

##### Amamentação

Após administração oral de 200 mg, 5 vezes por dia, detetaram-se níveis de aciclovir no leite materno em concentrações que variam de 0,6 a 4,1 vezes os níveis plasmáticos correspondentes. Estes valores exporiam potencialmente os lactentes a doses até 0,3 mg/Kg de peso corporal por dia. Por essa razão recomenda-se precaução na administração de aciclovir a mulheres a amamentar.

##### Fertilidade

Não existe informação sobre o efeito do aciclovir na fertilidade das mulheres.

Num estudo com 20 doentes do sexo masculino com contagem de espermatozoides normal, o aciclovir administrado por via oral em doses de até 1g por dia, até 6 meses de duração,

demonstrou não ter efeito clínico significativo na contagem dos espermatozoides, na sua mobilidade ou morfologia.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O aciclovir IV para perfusão é utilizado habitualmente em doentes hospitalizados, pelo que a informação sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não é relevante. Não foram estudados os efeitos do aciclovir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As categorias de frequência associadas aos acontecimentos adversos abaixo mencionados são estimativas. Para a maior parte destes acontecimentos, não estão disponíveis dados que permitam uma estimativa adequada da sua incidência. Adicionalmente, a incidência dos acontecimentos adversos pode variar consoante a indicação terapêutica.

A seguinte convenção tem sido utilizada para classificar os efeitos indesejáveis em termos de frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **Doenças do sangue e sistema linfático**

Pouco frequentes: diminuição dos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia).

##### **Doenças do sistema imunitário**

Muito raros: anafilaxia.

##### **Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso**

Muito raros: cefaleias, tonturas, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia, coma.

Os acontecimentos adversos acima descritos são geralmente reversíveis e são notificados normalmente em doentes com compromisso renal ou com outros fatores predisponentes (ver secção 4.4).

##### **Vasculopatias**

Frequentes: flebite.

##### **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**

Muito raros: dispneia.

##### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: náuseas, vômitos.

Muito raros: diarreia, dor abdominal.

##### **Afeções hepatobiliares**

Frequentes: aumento reversível das enzimas hepáticas.

Muito raros: aumento reversível da bilirrubina, icterícia, hepatite.

##### **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Frequentes: prurido, urticária, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade).

Muito raros: angioedema.

### **Doenças renais e urinárias**

Frequentes: Aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.

Um rápido aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina poderá estar relacionado com as concentrações plasmáticas máximas e o estado de hidratação do doente. Para evitar este efeito, o medicamento não deve ser administrado por bólus intravenoso, mas por perfusão lenta ao longo de uma hora.

Muito raros: compromisso renal, insuficiência renal aguda e dor renal.

Deve manter-se a hidratação adequada do doente. Observa-se uma rápida melhoria do compromisso renal quando se procede à reidratação do doente e/ou à redução da dose ou interrupção do medicamento. Contudo, em casos excepcionais, a situação pode evoluir para insuficiência renal aguda.

A dor renal pode estar associada à insuficiência renal e cristalúria.

### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Muito raros: fadiga, febre, reações inflamatórias locais.

Foram referidas reações inflamatórias locais graves, por vezes com ulceração cutânea, devido à perfusão acidental de aciclovir em tecidos extravasculares.

### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem de aciclovir intravenoso resultou no aumento da creatinina sérica, da ureia e do azoto sanguíneo e subseqüentemente em insuficiência renal. Efeitos neurológicos incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma foram descritos como estando associados à sobredosagem.

### Tratamento

Os doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade. A hemodiálise favorece significativamente a remoção de aciclovir do sangue e pode, portanto, ser considerada uma opção na resolução da sobredosagem sintomática.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Outros Antivíricos, código ATC: J05AB01 aciclovir

O aciclovir é um nucleósido análogo de purina, sintético, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus herpes humanos, incluindo o vírus *Herpes simplex* (VHS) tipo I e II e o vírus *Varicella zoster* (VVZ), vírus Epstein Barr (VEB) e *Citomegalovírus* (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir mostrou maior atividade antivírica sobre o VHS-1, seguido de (por ordem decrescente de potência) VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir sobre o VHS-1, VHS-2, VVZ e VEB é altamente seletiva. A enzima timidina quinase (TK) das células normais, não infetadas, não utiliza eficazmente o aciclovir como um substrato, pelo que o aciclovir apresenta uma baixa toxicidade para células hospedeiras de mamíferos; no entanto, a timidina quinase codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em aciclovir monofosfato, um análogo de nucleósido, o qual é de seguida convertido em difosfato e finalmente em trifosfato, por enzimas celulares. O aciclovir trifosfato interfere com a polimerase do ADN viral, inibindo a replicação do ADN viral e causando a terminação da cadeia após incorporação no ADN viral.

A resistência ao aciclovir é normalmente devida a um fenótipo deficiente em timidina quinase, que resulta num vírus que é desvantajoso no hospedeiro natural. A sensibilidade reduzida ao aciclovir tem sido descrita como resultado de alterações subtis tanto na timidina-quinase do vírus ou da polimerase de ADN. A virulência destas variantes assemelha-se à do vírus do tipo selvagem.

A monitorização clínica de isolados de VHS e VVZ de doentes a tomar aciclovir tem revelado que o vírus com sensibilidade reduzida ao aciclovir é extramamente rara em hospedeiros imunocompetentes e é raramente encontrada em indivíduos gravemente imunodeprimidos, p. ex. recetores de transplantes de órgãos ou de medula óssea, doentes a receber quimioterapia para doença maligna e pessoas infetadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Em adultos, a média das concentrações plasmáticas máximas no estado estacionário ( $C_{ssmax}$ ) após perfusão de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg, durante 1 hora, foram de, respetivamente, 22,7 micromolar (5,1 microgramas/ml), 43,6 micromolar (9,8 microgramas/ml) e 92 micromolar (20,7 microgramas/ml). As concentrações mínimas ( $C_{ssmin}$ ) correspondentes, obtidas 7 horas depois, foram de 2,2 micromolar (0,5 microgramas/ml), 3,1 micromolar (0,7 microgramas/ml) e 10,2 micromolar (2,3 microgramas/ml), respetivamente. Em crianças com idade superior a 1 ano, obtiveram-se valores de concentrações máximas ( $C_{ssmax}$ ) e mínimas ( $C_{ssmin}$ ) semelhantes quando a dose de 250 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 5 mg/kg e a dose de 500 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 10 mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de idade) tratados com doses de 10 mg/kg por perfusão durante 1 hora, de 8 em 8 horas, obteve-se uma  $C_{ssmax}$  de 61,2 micromolar (13,8 microgramas/ml) e uma  $C_{ssmin}$  de 10,1 micromolar (2,3 microgramas/ml). Um grupo separado de recém-nascidos tratados com 15 mg/kg de 8 em 8 horas demonstrou um aumento aproximado proporcional à dose, com uma  $C_{max}$  de 83,5 micromolar (18,8 microgramas/ml) e uma  $C_{min}$  de 14,1 micromolar (3,2 microgramas/ml).

### Distribuição

Num estudo clínico no qual doentes do sexo feminino, com obesidade mórbida (n=7), foram tratadas com aciclovir por via intravenosa, com base no seu peso corporal real, as concentrações

plasmáticas obtidas foram aproximadamente duas vezes superiores às dos doentes com peso normal (n=5), o que é consentâneo com a diferença do peso corporal entre os dois grupos.

Os níveis no líquido cefalorraquidiano são aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes.

A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%) e não se esperam interações com fármacos envolvendo deslocação da ligação às proteínas.

### Eliminação

Nos adultos a semivida plasmática terminal do aciclovir após administração de aciclovir é de cerca de 2,9 horas. A maior parte do medicamento é excretada pelo rim, na forma inalterada. A depuração renal do aciclovir é substancialmente superior à depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular e a filtração glomerular contribuem para a sua eliminação renal. O único metabolito significativo do aciclovir é a 9-carboximetoximetilguanina, que corresponde a 10-15% da dose excretada na urina.

Quando o aciclovir é administrado 1 hora após a administração de 1 grama de probenecida, observa-se um aumento de 18% e 40%, respetivamente, na semivida terminal e na área sob a curva da concentração plasmática/tempo.

A semivida plasmática terminal média nestes doentes foi de 3,8 horas. Nos idosos, a depuração orgânica total diminui com a idade e está associada a diminuição da depuração da creatinina embora se verifique uma pequena alteração na semivida plasmática terminal.

Em doentes com insuficiência renal crónica a semivida terminal média foi de 19,5 horas. A semivida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir baixaram aproximadamente 60% durante a diálise.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Mutagenicidade:

Os resultados de um número elevado de testes de mutagenicidade, *in vitro* e *in vivo*, indicam ser pouco provável que o aciclovir apresente risco genético para o homem.

### Carcinogenicidade:

Os estudos a longo prazo realizados em ratos e ratinhos, não evidenciaram efeitos carcinogénicos.

### Teratogenicidade:

A administração sistémica de aciclovir, em ensaios padrão internacionalmente aceites, não causou efeitos embriotóxicos ou teratogénicos em coelhos, ratos ou ratinhos.

Num teste não padronizado realizado em ratos, foram observadas anomalias fetais mas apenas após a administração subcutânea de doses de tal modo elevadas que induziram toxicidade materna. Não está estabelecido o significado clínico destes dados.

### Fertilidade:

Foram notificados efeitos adversos em grande parte reversíveis na espermatogénese em associação com toxicidade global em ratos e cães, apenas com doses de aciclovir bastantes superiores às utilizadas terapêuticamente. Estudos de duas-gerações realizados em ratinhos não revelaram qualquer efeito do aciclovir na fertilidade (quando administrado por vi oral).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Hidróxido de sódio (usado para ajuste de pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas entre 15 ° e 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis de vidro tipo I fechados com rolhas de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio.

Frasco para injetáveis de 10 ml contendo 250 mg de aciclovir.

Frasco para injetáveis de 20 ml contendo 500 mg de aciclovir.

Dimensão da embalagem: 5 e 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Reconstituição

Aciclovir Hikma deve ser reconstituído usando um dos seguintes volumes de água para preparações injetáveis ou cloreto de sódio para injeção intravenosa (0,9% p/v) para obter uma solução contendo 25 mg de aciclovir por mililitro:

<u>Apresentação</u>	<u>Volume do solvente para reconstituição</u>
Frasco para injetáveis de 250 mg	10 ml
Frasco para injetáveis de 500 mg	20 ml

Da dose calculada, determinar a concentração e o número apropriado de frascos para injetáveis a usar. Para reconstituir o conteúdo de cada frasco para injetáveis, adicionar o volume recomendado de solvente de perfusão e agitar cuidadosamente até o conteúdo do frasco estar completamente dissolvido.

#### Administração

A dose pretendida de Aciclovir Hikma deve ser administrada por perfusão intravenosa lenta, ao longo de um período de 1 hora.

Após reconstituição, Aciclovir Hikma poderá ser administrado por uma bomba de perfusão de ritmo controlado.

Alternativamente, a solução reconstituída pode ser depois diluída de forma a obter uma concentração de aciclovir não superior a 5 mg/ml (0,5% p/v) para administração por perfusão.

Adicionar o volume pretendido da solução reconstituída à solução para perfusão escolhida, como recomendado abaixo, e agitar bem de forma a assegurar uma mistura adequada.

Para crianças e recém-nascidos, onde é aconselhável um volume mínimo de solução para perfusão, é recomendável que a diluição seja feita numa base de 4 ml de solução reconstituída (100 mg de aciclovir) adicionado a 20 ml de solvente para perfusão.

Para os adultos, recomenda-se que sejam usados sacos de perfusão contendo 100 ml do solvente para perfusão, mesmo que se obtenha uma concentração de aciclovir substancialmente inferior a 0,5% p/v. Assim, um saco de perfusão de 100 ml pode ser usado para qualquer dose entre 250 mg e 500 mg de aciclovir (10 e 20 ml de solução reconstituída), mas um segundo saco terá de ser usado para doses entre 500 mg e 1000 mg.

Quando diluído de acordo com o recomendado, sabe-se que Aciclovir Hikma é compatível com os seguintes solventes para perfusão e estável até 12 horas à temperatura ambiente (15 ° a 25 °C):

- Solução de cloreto de sódio para perfusão intravenosa (0,45% e 0,9% p/v)
- Solução de cloreto de sódio (0,18% p/v) e dextrose (4% p/v) para perfusão intravenosa
- Solução de cloreto de sódio (0,45% p/v) e dextrose (2,5% p/v) para perfusão intravenosa
- Solução de lactato sódico composto (solução de Hartmann) para perfusão intravenosa.

Aciclovir Hikma, quando diluído de acordo com o recomendado acima, terá uma concentração não superior a 0,5% p/v de aciclovir.

Uma vez que não é incluído nenhum conservante antimicrobiano, a reconstituição e diluição têm que ser realizadas sob condições de assepsia total, imediatamente antes da utilização, e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

As soluções reconstituídas ou diluídas não devem ser refrigeradas.

Caso seja visível qualquer turvação ou cristalização na solução antes ou durante a perfusão, a preparação deve ser rejeitada.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, N° 8, 8A e 8B  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 5647714 – 5 frascos, Pó para solução para perfusão, 250 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5652300 – 10 frascos, Pó para solução para perfusão, 250 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5647722 – 5 frascos, Pó para solução para perfusão, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5652318 – 10 frascos, Pó para solução para perfusão, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**