

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Faulviral, 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 25 mg de aciclovir, sob a forma de aciclovir sódico.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 250 mg de aciclovir (sal sódico formado in situ)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 mg de aciclovir (sal sódico formado in situ)

Cada frasco para injetáveis de 40 ml contém 1 g de aciclovir (sal sódico formado in situ)

Excipientes: 1 ml de solução contém 2,67 mg de sódio (aproximadamente 0,116 mmol).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor ou quase uma solução incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Faulviral está indicado no tratamento do herpes genital inicial grave, em doentes imunocomprometidos e imunologicamente normais.

Faulviral está indicado para a profilaxia e tratamento das infeções por *Herpes simplex*, em doentes imunocomprometidos.

Faulviral está indicado no tratamento de infeções por *Varicella-zoster*.

Faulviral está indicado no tratamento da encefalite herpética.

Faulviral está indicado no tratamento de infeções por *Herpes simplex* em recém-nascidos e lactentes até 3 meses de idade.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Um ciclo de tratamento com Faulviral é geralmente de 5 dias, mas a duração do tratamento pode ser ajustada de acordo com o estado do doente e a sua resposta à terapêutica. O tratamento da encefalite herpética geralmente é de 10 dias. O tratamento de infeções por herpes em recém-nascidos tem geralmente uma duração de 14 dias para infeções mucocutâneas (pele-olhos-boca) e 21 dias para doenças disseminadas ou do sistema nervoso central.

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

#### Posologia para adultos:

Os doentes com *Herpes simplex* (exceto no caso de encefalite herpética) ou com infeções por *Varicella-zoster* (com resposta imunitária normal) devem receber Faulviral em doses de 5 mg/kg de peso corporal de 8 em 8 horas, desde que não exista compromisso renal (ver Dose no compromisso renal).

Os doentes imunocomprometidos com infeções por vírus *Varicella-zoster* ou os doentes com encefalite herpética devem receber Faulviral em doses de 10 mg/kg de peso corporal de 8 em 8 horas, desde que não exista compromisso renal (ver Posologia no compromisso renal).

Em doentes obesos administrados com aciclovir intravenoso com base na sua área de superfície corporal, podem ser obtidas concentrações plasmáticas mais elevadas (ver secção 5.2). De ser tida em consideração a redução da dose dada em doentes obesos e especialmente naqueles com compromisso renal ou idosos.

#### Posologia para crianças:

##### *Recém-nascidos e lactentes até 3 meses de idade:*

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

O regime recomendado de Faulviral em doentes suspeitos de ter infeções por herpes neonatal é de 20 mg/kg de peso corporal de 8 em 8 horas durante 21 dias para doenças disseminadas ou do SNC, ou durante 14 dias para doenças limitadas à pele e membranas mucosas.

##### *Crianças entre os 3 meses e 12 anos:*

A dose de Faulviral para crianças de idade compreendida entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área de superfície corporal.

As crianças com *Herpes simplex* (exceto encefalite herpética) ou com infeções por *Varicella-zoster* (com resposta imunitária normal) devem receber Faulviral em doses de 250 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal de 8 em 8 horas se a função renal não estiver comprometida.

As crianças imunocomprometidas com infeções pelo vírus *Varicella-zoster* ou as crianças com encefalite herpética devem receber Faulviral em doses de 500 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal de 8 em 8 horas se a função renal não estiver comprometida.

##### *Lactentes e crianças com compromisso renal:*

Lactentes e crianças com compromisso renal requerem um ajuste adequado da dose, de acordo com o grau de compromisso (ver Posologia no compromisso renal).

#### Posologia para idosos:

A possibilidade de compromisso renal nos idosos deve ser considerada e a dose deve se ajustada em conformidade (ver Posologia no compromisso renal). Deve ser mantido um estado de hidratação adequado.

#### Posologia no compromisso renal:

Aconselha-se precaução quando se administra Faulviral em doentes com compromisso renal, uma vez que este medicamento é excretado por via renal. Deve ser mantido um estado de hidratação adequado.

O ajuste da dose em doentes com compromisso renal é baseado na depuração da creatinina, em unidades de ml/min para adultos e adolescentes e em unidades de ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para lactentes e crianças com menos de 13 anos de idade. Sugerem-se os seguintes ajustes nas doses:

*Ajuste da posologia m adultos e adolescentes:*

| Depuração da creatinina | Posologia  |
|-------------------------|--|
| 25 a 50 ml/min          | A dose acima recomendada (5 ou 10 mg/kg de peso corporal) deve ser administrada de 12 em 12 horas.   |
| 10 a 25 ml/min          | A dose acima recomendada (5 ou 10 mg/kg de peso corporal) deve ser administrada de 24 em 24 horas.   |
| 0 (anúrico) a 10 ml/min | Nos doentes submetidos a diálise peritoneal contínua em regime ambulatorio (DPCA), a dose acima recomendada (5 ou 10 mg/kg de peso corporal) deve ser reduzida para metade e administrada de 24 em 24 horas.<br>Nos doentes submetidos a hemodiálise, a dose acima recomendada (5 ou 10 mg/kg de peso corporal) deve ser reduzida para metade e administrada de 24 em 24 horas e após a diálise. |

*Ajuste da posologia em lactentes e crianças com idade inferior a 13 anos:*

| Depuração da creatinina                    | Posologia  |
|--|--|
| 25 - 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>         | A dose recomendada (250 ou 500 mg/m <sup>2</sup> da área da superfície corporal ou 20 mg/kg de peso corporal) deve ser administrada de 12 em 12 horas.   |
| 10 -25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>          | A dose acima recomendada (250 ou 500 mg/m <sup>2</sup> da área da superfície corporal ou 20 mg/kg de peso corporal) deve ser administrada de 24 em 24 horas.   |
| 0 (anúria) - 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | Doentes em diálise peritoneal contínua, em ambulatorio, as doses acima recomendadas (250 ou 500 mg/m <sup>2</sup> da área da superfície corporal ou 20 mg/kg de peso corporal) devem ser reduzidas para metade e administradas de 24 em 24 horas.<br>Doentes em hemodiálise, as doses recomendadas (250 ou 500 mg/m <sup>2</sup> da área da superfície corporal ou 20 mg/kg de peso corporal) deve ser administrada de 24 em 24 horas, após a diálise. |

#### Modo de administração

A dose necessária de Faulviral deve ser administrada por perfusão intravenosa lenta ao longo de uma hora e deve ser estabelecida uma hidratação adequada.

O Faulviral pode ser administrado através de uma bomba de perfusão de velocidade controlada.

Ver secção 6.6 para instruções de utilização, preparação e manuseamento.

### **4.3 Contraindicações**

O Faulviral está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir e valaciclovir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

As soluções de aciclovir são alcalinas (pH aproximadamente 11) e destinam-se apenas a perfusão intravenosa e não devem ser administradas por qualquer outra via.

Deve evitar-se o contacto com os olhos ou com a pele não protegida.

Embora a solubilidade aquosa do aciclovir seja superior a 100 mg/ml, no caso de ser excedida a solubilidade máxima de aciclovir livre (2,5 mg/ml a 37°C em água) poderá ocorrer precipitação de cristais de aciclovir nos túbulos renais, provocando lesões a esse nível. As perfusões de aciclovir têm ser administradas durante um período de, pelo menos, uma hora, de modo a evitar danos nos túbulos renais. Deve ser evitada uma injeção rápida ou em bólus. As perfusões de aciclovir têm que ser acompanhadas de uma hidratação adequada. Uma vez que a concentração máxima na urina ocorre nas primeiras horas a seguir à perfusão, deve ter-se especial cuidado em garantir um fluxo de urina suficiente durante esse período. A utilização concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos, a doença renal e a desidratação pré-existent aumentam o risco do aciclovir agravar a insuficiência renal.

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

O aciclovir é eliminado por depuração renal e, como tal, a dose de Faulviral tem de ser ajustada nos doentes com função renal comprometida, de modo a evitar a acumulação de aciclovir no organismo (ver secção 4.2, Posologia no compromisso renal). Os doentes idosos têm maior probabilidade de apresentar uma função renal diminuída e, como tal, deve ser considerada a necessidade de ajuste da dose neste grupo de doentes. Em doentes que recebem Faulviral em doses elevadas (por exemplo, no caso de encefalite herpética), devem tomar-se cuidados específicos relativamente à função renal, particularmente quando os doentes estão desidratados ou têm qualquer lesão renal.

O aciclovir deve ser utilizado com precaução em doentes com anomalias neurológicas subjacentes. Tanto doentes idosos como doentes com compromisso renal têm um risco aumentado de desenvolver efeitos neurológicos indesejáveis devendo ser cuidadosamente monitorizados de forma a que estes efeitos indesejáveis sejam identificados. Nos casos notificados, estes efeitos indesejáveis foram geralmente reversíveis após descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

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

#### Excipientes na formulação

O medicamento contém 2,67 mg/ml (0,116 mmol/ml) de sódio. Deve ser tomado em consideração em doentes com uma dieta controlada de sódio.

#### **Outras advertências e precauções:**

Os rótulos devem conter as seguintes indicações:

Apenas para perfusão intravenosa

Manter fora da vista e do alcance das crianças

Conservar a temperatura inferior a 25°C

Preparar imediatamente antes da utilização

Eliminar a solução não utilizada

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

O aciclovir é excretado principalmente através dos rins como medicamento inalterado através da secreção tubular ativa. Os agentes administrados concomitantemente, igualmente eliminados por esta via, podem aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática-tempo de aciclovir por este mecanismo e diminuem a sua depuração renal. No entanto, nestes casos não é considerado necessário um ajuste da dose dado o grande intervalo terapêutico de aciclovir.

Em doentes a receber aciclovir por via intravenosa, é necessária precaução durante a administração concomitante de medicamentos que competem com o aciclovir pela eliminação, devido ao potencial de aumento dos níveis plasmáticos de um ou ambos os medicamentos ou dos seus metabolitos. Foram observados aumentos nas AUC plasmáticas de aciclovir e do metabolito inativo de micofenolato de mofetil, um imunossupressor utilizado em doentes submetidos a transplante, quando os medicamentos foram administrados concomitantemente.

Se for administrado lítio concomitantemente com doses intravenosas elevadas de aciclovir, a concentração sérica de lítio deve ser monitorizada cuidadosamente devido ao risco de toxicidade do lítio, podendo ser necessária uma dose reduzida de lítio.

Quando aciclovir é administrado concomitantemente com a teofilina, as concentrações de teofilina devem ser cuidadosamente monitorizadas, e poderá ser recomendada uma redução da dose de teofilina. Um estudo demonstrou que quando a teofilina foi administrada em dose única de 320 mg antes e com a sexta dose de 800 mg de aciclovir, cinco vezes por dia, durante 2 dias, a AUC da teofilina aumentou ou em 45% (de 189,9 para 274,9 microgramas.h/ml) e a depuração total foi reduzida em 30%.

É necessário ter cuidado (com monitorização das alterações da função renal) quando se administra Faulviral com outros medicamentos que podem afetar outros aspetos ou a fisiologia renal (por ex., ciclosporinas, **tacrolímus**) já que podem influenciar o efeito nefrotóxico do aciclovir.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização do aciclovir durante a gravidez são limitados. Os registos pós comercialização sobre aciclovir na gravidez, documentam os resultados de mulheres grávidas expostas a qualquer formulação de aciclovir. Estes registos demonstraram que não houve um aumento do número de defeitos congénitos nos recém-nascidos expostos a aciclovir em comparação com a população em geral, as deficiências congénitas que se verificaram não demonstram qualquer singularidade ou padrão consistente para sugerir uma causa comum. A administração sistémica de aciclovir em testes normalizados internacionalmente aceites não produziu efeitos teratogénicos ou embriotóxicos em coelhos, ratos ou ratinhos. Num teste não normalizado em ratos, foram observadas anomalias a nível do feto, mas apenas no seguimento de doses subcutâneas elevadas surgiu a toxicidade maternal. A relevância clínica destes resultados é ainda incerta.

Devem ser tomadas precauções de forma a equilibrar possíveis benefícios com qualquer possível risco. Os resultados dos estudos de reprodução toxicológico estão incluídos na secção 5.3.

#### 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 expõem potencialmente os lactentes que estão a ser amamentados a doses até 0,3 mg/kg de peso corporal por dia. Portanto, recomenda-se precaução na administração de aciclovir em mulheres a amamentar.

#### Fertilidade

Não existe informação sobre o efeito de aciclovir na fertilidade feminina humana.

Num estudo com 20 doentes homens, com contagem normal de espermatozoides, a administração oral de aciclovir com dose até 1 g por dia até 6 meses, não demonstrou efeito clínico significativo na contagem, mobilidade e morfologia de espermatozoides.

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

Não existem estudos para investigar o efeito do Faulviral na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Mais, um efeito prejudicial nesta atividade não pode ser previsto a partir da farmacologia do medicamento.

Todavia, o estado clínico do doente e o perfil dos efeitos adversos do Faulviral devem ser tidos em consideração quando avaliar a capacidade do doente em conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A seguinte convenção tem sido utilizada para classificar os efeitos indesejáveis em termos de frequência: Muito frequentes  $\geq 1/10$ ; Frequentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; Pouco Frequentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; Raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; Muito Raras  $< 1/10.000$ . Desconhecido (não pode ser estimado através dos dados disponíveis)

| Classe de sistemas de órgãos                                   | Muito Frequentes $\geq 1/10$ | Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Pouco Frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$                                | Raras $\geq 1/10.000$ | Muito Raras $< 1/1.000$  |
|--|------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|--|
| Perturbações do sangue e sistema linfático                     |                              |                                    | Diminuição dos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia) |                       | Neutropenia  |
| Doenças do sistema imunitário                                  |                              |                                    |  |                       | Anafilaxia   |
| Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso |                              |                                    |  |                       | Cefaleia, tonturas, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | convulsões, sonolência, encefalopatia, coma. Os efeitos acima são geralmente reversíveis e são normalmente observados em doentes com compromisso renal ou outros fatores predisponentes (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). |
| Vasculopatias  |  | Flebite  |  |  |  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           |  |  |  |  | Dispneia   |
| Doenças gastrointestinais                                  |  | Náuseas, vômitos   |  |  | Diarreia, dor abdominal  |
| Afeções hepatobiliares                                     |  | Aumento reversível das enzimas hepáticas                             |  |  | Aumento reversível da bilirrubina, icterícia, hepatite   |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |  | Prurido, urticária, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade) |  |  | Angioedema   |
| Doenças renais e urinárias                                 |  | Aumento da ureia e da creatinina no sangue.*                         |  |  | Insuficiência renal, falência renal aguda+ e dor renal, que pode estar associada a cristalúria   |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |  |  |  |  | Fadiga, febre, reações inflamatórias locais. Ocorreram reações   |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  | inflamatórias locais graves, que por vezes levaram a rutura da pele, quando aciclovir foi administrado inadvertidamente nos tecidos extracelulares. |
|--|--|--|--|--|---|

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

+ Deve manter-se hidratação adequada do doente. Caso ocorra diminuição da função renal, geralmente observa-se uma resposta rápida à reidratação do doente e/ou à redução da dose ou interrupção da administração. Contudo, excepcionalmente a situação pode evoluir para insuficiência hepática aguda.

A frequência não é conhecida para os seguintes efeitos indesejáveis:

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Ocorreram casos de necrose e inflamação local quando o Faulviral foi inadvertidamente administrado para tecidos extravasculares. Ocorreram casos de reações inflamatórias locais graves ou de flebite no local da injeção, conduzindo, por vezes, a rutura da pele. Estes efeitos locais ocorrem com mais frequência após a perfusão inadvertida com aciclovir para tecidos extravasculares.

Foram notificadas situações de sede em doentes tratados previamente com doses elevadas de aciclovir.

Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso:

Letargia, parestesia e efeitos psiquiátricos reversíveis

Outros:

Outros efeitos adversos menos frequentes notificados em doentes que receberam Faulviral incluem:

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:  
diaforese, vasculite leucocitoclástica, eritema multiforme

Doenças renais e urinárias  
hematúria

Vasculopatias  
hipotensão

Doenças do sangue e sistema linfático:



hemólises

Em doentes imunocomprometidos: Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (por vezes fatal)

Afeções hepatobiliares:  
Hiperbilirrubinemia.

#### 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 através

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

ou através dos seguintes contactos:

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**

### **Toxicidade e tratamento da sobredosagem**

Sobredosagens com aciclovir intravenoso têm resultado num aumento da creatinina sérica, ureia e insuficiência renal subsequente. Efeitos neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma, foram descritos em situações de sobredosagem. É essencial uma hidratação adequada é para reduzir a possibilidade de formação de cristais na urina. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto ao aparecimento de sinais de toxicidade. O aciclovir pode ser eliminado da circulação através de hemodiálise, o que, portanto, deve ser considerado como uma opção de tratamento em sobredosagens com este medicamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 Outros antivíricos, código ATC: J05A B01

Mecanismo de Ação: O aciclovir é um análogo sintético de nucleosídeo purínico acíclico, com atividade inibidora in vitro e in vivo contra os vírus humanos do herpes, incluindo o vírus do *Herpes simplex* tipos 1 e 2 e o vírus *Varicella-zoster* (VZV), o vírus *Epstein Barr* (EBV) e o *Citomegalovírus* (CMV). Em cultura de células, o aciclovir possui a maior atividade antivírica contra o HSV-1, seguido (em ordem decrescente de potência) pelo HSV-2, VZV, EBV e CMV.

A atividade inibidora do aciclovir em relação ao HSV-1, HSV-2, VZV e EBV é altamente seletiva. A enzima timidina quinase (TK) de células normais não infetadas não utiliza o aciclovir de forma eficaz como substrato, daí ser baixa a toxicidade para células de hospedeiro mamífero; no entanto, a TK codificada pelo HSV, VZV e EBV converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo de nucleosídeo, que é ainda convertido pelas enzimas celulares em difosfato e finalmente em trifosfato. O aciclovir precisa de ser fosforilado no composto ativo trifosfato de

aciclovir, a fim de se tornar ativo contra o vírus. O trifosfato de aciclovir atua como inibidor e substrato da ADN-polimerase específica do herpes, impedindo mais síntese de ADN viral.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em adultos após administração de Faulviral, a semivida plasmática terminal do aciclovir é cerca de 3 horas. O aciclovir distribui-se largamente nos tecidos e líquidos orgânicos. Aproximadamente 75-80% do medicamento é excretado pelos rins sob a forma inalterada. A depuração renal do aciclovir é substancialmente superior à depuração da creatinina, o que indica que a secreção tubular, além da filtração glomerular, contribui para a eliminação renal do medicamento.

A 9-carboximetoximetilguanina é o principal metabolito significativo do aciclovir e corresponde a 10 a 15% da dose excretada na urina.

Nos adultos, as concentrações plasmáticas máximas médias em estado estacionário ( $C_{\max}^{ss}$ ) após uma hora de perfusão e os níveis mais baixos ( $C_{\min}^{ss}$ ) 7 horas mais tarde, são as seguintes:

| Dose  | 2,5mg/kg   | 5mg/kg     | 10mg/kg    | 15mg/kg    |
|---|------------|------------|------------|------------|
| $C_{\max}^{ss}$ em $\mu\text{mol/l}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )                 | 22,7 (5,1) | 43,6 (9,8) | 92 (20,7)  | 105 (23,6) |
| $C_{\min}^{ss}$ , após 7 horas, em $\mu\text{mol/l}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 2,2 (0,5)  | 3,1 (0,7)  | 10,2 (2,3) | 8,8 (2,0)  |

Em crianças com mais de 1 ano de idade foram observados níveis máximos ( $C_{\max}^{ss}$ ) e mínimos ( $C_{\min}^{ss}$ ) médios semelhantes quando uma dose de 250 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 5 mg/kg e uma dose de 500 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 10 mg/kg.

Em recém-nascidos (0 a 3 meses de idade) tratados com doses de 10 mg/kg administradas por perfusão durante um período de uma hora, de 8 em 8 horas, verificou-se que a  $C_{\max}^{ss}$  foi de 61,2 micromolar (13,8 microgramas/ml) e a  $C_{\min}^{ss}$  de 10,1 micromolares (2,3 microgramas/ml). Um grupo separado de recém-nascidos tratados com 15 mg/kg de 8 em 8 horas demonstrou aumento aproximadamente da dose proporcional, com um  $C_{\max}$  de 83,5 micromolares (18,8 microgramas/ml)  $C_{\min}$  de 14,1 micromolares (3,2 microgramas/ml).

A semivida plasmática terminal em recém-nascidos foi aproximadamente de 4 horas. Nos idosos, a depuração corporal total diminui com o aumento da idade e está associada a reduções da depuração da creatinina, embora existam pequenas alterações da semivida plasmática terminal.

Nos doentes com insuficiência renal num estadio terminal, a semivida plasmática está aumentada havendo um prolongamento da semivida terminal média de aproximadamente 20 horas. A semivida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos do aciclovir diminuiriam aproximadamente 60% durante a diálise.

Num estudo clínico no qual doentes do sexo feminino com obesidade mórbida (n=7) receberam uma dose de aciclovir por via intravenosa com base no seu peso corporal atual, foram observadas concentrações plasmáticas de aproximadamente o dobro comparativamente a doentes com peso normal (n=5), consistente com a diferença de 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 preveem interações medicamentosas envolvendo a deslocação do local de ligação.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Mutagenicidade

Os resultados de uma vasta gama de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que é improvável que o aciclovir constitua risco genético para o homem.

### Carcinogenicidade

Em estudos a longo prazo em ratos e ratinhos, não se verificou efeito carcinogénico do aciclovir.

### Teratogenicidade

A administração sistémica de aciclovir em testes padronizados aceites internacionalmente não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogénicos em coelhos, ratos ou ratinhos. Estudos no animal indicam que, em doses elevadas, o aciclovir é citotóxico.

Num teste não padronizado em ratos, foram observadas anomalias fetais mas apenas quando foram administradas doses subcutâneas tão elevadas que produziram toxicidade materna. Não se sabe qual a importância clínica destes resultados.

### Fertilidade

Foram referidos efeitos adversos, na sua grande parte reversíveis, sobre a espermatogénese em associação com a toxicidade geral em ratos e em cães, apenas com doses de aciclovir muito superiores às doses terapêuticas utilizadas. Estudos realizados em duas gerações de ratos não revelaram qualquer efeito do aciclovir (administrado oralmente) sobre a fertilidade.

Não há experiência do efeito do Faulviral na fertilidade dos seres humanos. Os comprimidos de aciclovir demonstraram não ter qualquer efeito definitivo sobre o número, morfologia ou motilidade dos espermatozoides no homem.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidróxido de sódio

Água para preparações injetáveis

No fabrico do produto acabado utilizam-se o hidróxido de sódio e/ou o ácido clorídrico para ajuste do pH.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Foi notificado que o aciclovir sódico é incompatível com soluções de amifostina, amsacrina, aztreonam, cloridrato de diltiazem, cloridrato de dobutamina, cloridrato de dopamina, cloridrato de idarubicina, cloridrato de ondansetron, cloridrato de petidina, fosfato de fludarabina, foscarnet sódico, meropenem, piperacilina sódica, tazobactam sódico, sargramostium, sulfato de morfina e tartarato de vinorelbina.

Não utilizar água bacteriostática para injetáveis contendo parabenos ou álcool benzílico. Líquidos biológicos ou coloidais (por ex., derivados do sangue, soluções contendo proteínas) são incompatíveis com o aciclovir sódico.

### **6.3 Prazo de validade**

Embalado: 2 anos

Após diluição: As soluções diluídas são estáveis física e quimicamente durante 12 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o período e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. Quando a diluição é efetuada em condições assépticas, o medicamento pode ser conservado durante um período máximo de 12 horas à temperatura ambiente, abaixo dos 25°C.

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

Não conservar acima de 25°C. Não refrigerar ou congelar.

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

Frasco de vidro para injetáveis claro, do tipo I, com tampa de borracha e cápsula de alumínio com tampa de plástico de abertura fácil (flip-off).

Embalagens de 5 frascos para injetáveis (250mg/10ml) ou (500 mg/ 20 ml), ou de 1 frasco para injetáveis (1g/40 ml).

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

O Faulviral não contém conservantes. Deve, portanto, proceder-se à diluição em condições de assepsia total imediatamente antes da utilização, devendo eliminar-se toda a solução que não tenha sido utilizada.

Não é recomendável a refrigeração, já que pode ocorrer precipitação.

Em adultos recomenda-se que se utilizem sacos para perfusão contendo 100 ml de líquido de perfusão, mesmo se isto se traduzir numa concentração de aciclovir substancialmente inferior a 0,5% p/v. Deste modo, pode utilizar-se um saco de perfusão de 100 ml para qualquer dose entre 250 mg e 500 mg de aciclovir. No entanto, será necessário utilizar um segundo saco para doses entre 500 e 1000 mg. Para administração por perfusão, o Faulviral não deve ser diluído para uma concentração superior a 5mg/ml (0,5% p/v). Após adição do Faulviral a uma solução para perfusão, a mistura deve ser agitada para assegurar a maior homogeneidade possível.

Em crianças e recém-nascidos: é aconselhável manter o volume de líquido de perfusão no mínimo; recomenda-se que a diluição seja feita na base de 4 ml de solução (100 mg de aciclovir), adicionados a 20 ml de solução de perfusão.

Quando diluído de acordo com os valores recomendados, o Faulviral é compatível com as soluções de perfusão abaixo referidas:

Perfusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% p/v;

Perfusão intravenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e glicose (4% p/v);

Perfusão intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v) e glicose (5% p/v);

Perfusão intravenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e glicose (2,5% p/v);

Perfusão intravenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann).

O Faulviral, quando diluído de acordo com as indicações mencionadas acima, proporcionará uma concentração de aciclovir não superior a 0,5% p/v.

O Faulviral não contém conservantes.

A solução deverá ser eliminada sempre que apresentar sinais visíveis de turvação ou cristalização antes ou durante a perfusão.

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

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

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

250mg/10ml (5 frascos para injetáveis) – 2883684  
500mg/20 ml (5 frascos para injetáveis) – 4103784  
1 g / 40 ml (1 frasco para injetáveis) – 4103883

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

Data da primeira autorização: 29 março 1999  
Data da última renovação: 15 novembro 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

10/2019