

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SANAVIR 250 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa
Aciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene: Aciclovir 250 mg
Eccipienti: sodio idrossido
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Infezioni da Herpes Simplex e da Varicella Zoster in pazienti immunocompromessi. Profilassi delle infezioni da Herpes Simplex in pazienti gravemente immunocompromessi.
Forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella Zoster e forme gravi di Herpes genitalis primario in soggetti con normale funzione immunitaria.
Encefalite da virus Herpes Simplex, con limitazione dell'impiego agli ospedali e Case di Cura.
Trattamento delle infezioni da Herpes Simplex nei neonati.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Nelle infezioni da *Herpes simplex* (con l'eccezione dell'encefalite erpetica) e nelle forme ricorrenti di infezioni da virus *Varicella-zoster* (in caso di normale funzione immunitaria) il dosaggio è di 5 mg/kg ogni 8 ore, purchè la funzione renale non sia compromessa (vedere *Pazienti con funzionalità renale compromessa*).

Nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus *Varicella-Zoster* ed in quelli con encefalite da virus *Herpes Simplex*, il dosaggio è di 10 mg/kg ogni 8 ore purchè la funzione renale non sia compromessa (vedere *Pazienti con funzionalità renale compromessa*).

Ai pazienti obesi deve essere somministrata la dose raccomandata negli adulti facendo riferimento a peso corporeo ideale piuttosto che quello effettivo.

Bambini

La dose di SANAVIR soluzione per infusione nei bambini tra i 3 mesi ed i 12 anni è calcolata in base alla superficie corporea.

Nei bambini di tre mesi di età o più con infezioni da *Herpes simplex* (con l'eccezione dell'encefalite erpetica) ed in quelli con forme ricorrenti di infezioni da virus *Varicella-zoster* (in caso di normale funzione immunitaria) il dosaggio è di 250 mg/m² di superficie corporea ogni 8 ore, purchè la funzione renale non sia compromessa.

Nei bambini immunocompromessi con infezioni da virus *Varicella-zoster* ed in quelli con encefalite da virus *Herpes simplex*, il dosaggio è di 500 mg/m² ogni 8 ore purchè la funzione renale non sia compromessa.

Neonati e bambini fino a tre mesi di età

La dose di SANAVIR soluzione per infusione nei neonati e nei bambini fino a tre mesi di età deve essere calcolata sulla base del peso corporeo.

La dose raccomandata per il trattamento dei neonati con nota o sospetta infezione da herpes neonatale è di 20 mg/kg di peso corporeo di aciclovir soluzione per infusione ogni 8 ore per 21 giorni nel caso di

malattia diffusa e a livello del sistema nervoso centrale o per 14 giorni nel caso di malattia limitata alla cute e alle mucose.

I neonati e i bambini con una funzione renale compromessa, richiedono una modifica appropriata della dose in base al grado di compromissione renale (vedere *Pazienti con funzionalità renale compromessa*).

Anziani

Si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere anche di seguito *Pazienti con funzionalità renale compromessa*).

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir soluzione per infusione nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

L'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale si basa sulla clearance della creatinina in unità di ml/min negli adulti e adolescenti e in unità di ml/min/1,73m² per i neonati e i bambini di età inferiore ai 13 anni. Si consigliano le seguenti modifiche del dosaggio:

Aggiustamenti del dosaggio negli adulti e adolescenti

Clearance della creatinina	Dosaggio
da 25 a 50 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) ogni 12 ore
da 10 a 25 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) ogni 24 ore
da 0 (anuria) a 10 ml/min	Nei pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose raccomandata (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) va dimezzata (2,5 o 5 mg/kg o 250 mg/m ²) e somministrata ogni 24 ore. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) va dimezzata (2,5 o 5 mg/kg o 250 mg/m ²) e somministrata ogni 24 ore dopo la dialisi.

Aggiustamenti del dosaggio nei neonati e nei bambini

Clearance della creatinina	Dosaggio
da 25 a 50 ml/min/1,73m ²	Si raccomanda di usare le dosi previste (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) ogni 12 ore.
da 10 a 25 ml/min/1,73m ²	Si raccomanda di usare le dosi previste (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) ogni 24 ore.
da 0 (anuria) a 10 ml/min/1,73m ²	Nei pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose raccomandata (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore e dopo la dialisi.

Durata

La somministrazione va continuata per 5 giorni; tuttavia la sua durata può essere modificata in base alle condizioni del paziente ed alla risposta terapeutica. Nella terapia dell'encefalite erpetica la

somministrazione va continuata per 10 giorni. Nel trattamento dell'herpes neonatale la somministrazione va continuata per 14 giorni per le infezioni mucocutanee (cute-occhio-bocca) e per 21 giorni per la malattia diffusa e per la malattia a livello del sistema nervoso centrale.

La durata della somministrazione profilattica di Sanavir soluzione per infusione è determinata dal periodo di rischio.

Ricostituzione

Il contenuto di ogni flaconcino di Sanavir 250 mg deve essere sciolto in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione fisiologica, agitando delicatamente sino a che il contenuto si sia completamente dissolto. Ciò consente di ottenere una soluzione di 25 mg/ml di Aciclovir.

Somministrazione

La dose richiesta di Sanavir deve essere somministrata per fleboclisi lenta in un intervallo di tempo di 1 ora.

Dopo la ricostituzione, Sanavir può essere somministrato mediante una pompa per infusione a velocità controllata.

In alternativa, la soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita sino a raggiungere una concentrazione di aciclovir non superiore a 5 mg/ml (0,5 p/v), e somministrata tramite fleboclisi:

- aggiungere il volume richiesto di soluzione ricostituita al liquido di infusione scelto, come specificato di seguito, ed agitare bene per assicurare una adeguata miscelazione;
- nei bambini e nei neonati, nei quali è opportuno mantenere il volume dei fluidi per infusione al minimo, si raccomanda che la diluizione avvenga aggiungendo 4 ml di soluzione ricostituita (100 mg di Aciclovir) a 20 ml di soluzione per fleboclisi;
- negli adulti si raccomanda di utilizzare contenitori per fleboclisi in cui siano presenti 100 ml di soluzione per fleboclisi, anche quando ciò comporti una concentrazione di Aciclovir sostanzialmente al di sotto di 0,5% p/v. Pertanto un contenitore per fleboclisi da 100 ml può essere utilizzato per qualsiasi dose di Sanavir compresa tra 250 e 500 mg (10 e 20 ml di soluzione ricostituita rispettivamente) ma un secondo contenitore deve essere utilizzato per dosi comprese tra 500 mg e 1000 mg.

Dopo diluizione, in accordo con quanto sopra specificato, Sanavir è compatibile con i seguenti liquidi perfusionali e stabile fino a 12 ore a temperatura ambiente (fra 15°C e 25°C):

- sodio cloruro (0,9% p/v)
- glucosio con sodio cloruro I (rispettivamente 4,7% p/v e 0,18% p/v)
- glucosio con sodio cloruro III (rispettivamente 2,75% p/v e 0,45% p/v)
- Ringer lattato.

Nel caso compaia torbidità o presenza di cristalli nella soluzione prima o durante la somministrazione, la soluzione deve essere scartata.

Poichè vi è assenza di qualsiasi conservante antimicrobico, la ricostituzione e la diluizione devono essere condotte in asepsi, immediatamente prima dell'uso ed ogni residuo inutilizzato deve essere scartato.

La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata.

4.3. Controindicazioni

Sanavir soluzione per infusione è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir, valaciclovir o uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti a cui viene somministrato aciclovir per via endovenosa o alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Le dosi per via endovenosa devono essere somministrate mediante infusione per un'ora per evitare la precipitazione di aciclovir nel rene; iniezioni rapide o in bolo devono essere evitate.

Il rischio di insufficienza renale è aumentato con l'uso di altri medicinali nefrotossici. Si richiede cautela se si somministra aciclovir per via endovenosa con altri medicinali nefrotossici.

Uso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani:

Sanavir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di una riduzione della dose. Sia i pazienti anziani che i pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio di sviluppo di effetti collaterali a livello neurologico, e devono essere attentamente controllati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti sottoposti a trattamento con aciclovir soluzione per infusione ai dosaggi più elevati (ad esempio per la terapia dell'encefalite erpetica), dovrà essere posta particolare attenzione alla funzionalità renale, particolarmente in caso di pazienti con scarsa idratazione o con funzione renale compromessa.

Aciclovir soluzione iniettabile per infusione ricostituito ha un pH di circa 11,0 e non può pertanto essere somministrato per via orale.

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Il farmaco non deve essere iniettato rapidamente in vena, ma somministrato per fleboclisi lenta in almeno un'ora.

Sanavir contiene sodio (26 mg, equivalenti a circa 1,13 mmol).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. **Probencid** e **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir (AUC) e quindi, ne diminuiscono la clearance renale. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Nei pazienti che ricevono aciclovir per infusione endovenosa, è richiesta cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali che competono con aciclovir attraverso la via di eliminazione a causa del potenziale incremento dei livelli plasmatici di uno o di entrambi i farmaci o dei loro metaboliti. Si sono evidenziati incrementi nelle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo del **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti trapiantati, qualora i medicinali siano somministrati assieme.

Se viene somministrato **litio** in concomitanza ad alte dosi di aciclovir per via endovenosa, le concentrazioni sieriche del litio devono essere attentamente controllate a causa del rischio di tossicità del litio.

Si richiede attenzione (mediante monitoraggio dei cambiamenti nella funzionalità renale) qualora venga somministrato aciclovir per via endovenosa assieme a farmaci che influiscono con altri aspetti della fisiologia renale (es. **ciclosporina**, **tacrolimus**).

Uno studio sperimentale su 5 soggetti di sesso maschile indica che la terapia concomitante di aciclovir con **teofillina** aumenta l'AUC della teofillina somministrata totalmente del 50%. Si raccomanda di misurarne le concentrazioni plasmatiche durante la terapia con aciclovir.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Vedere Studi Clinici paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere considerato solo quando i potenziali benefici superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione.

Tali osservazioni non hanno dimostrato un aumento del numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

In una prova sperimentale non compresa nei test standard, condotta sui ratti, si sono osservate anomalie del feto, ma solo dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Allattamento

A seguito della somministrazione per via orale di 200 mg di Aciclovir, 5 volte/die, si è osservata la presenza di Aciclovir nel latte materno a concentrazioni pari a 0,6-4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici.

Tali livelli esporrebbero potenzialmente i lattanti a dosi di Aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Pertanto, si consiglia cautela nell'uso di aciclovir durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aciclovir soluzione per infusione è prevalentemente usato nei pazienti ospedalizzati e le informazioni sulla capacità di guidare e di operare su macchinari non sono generalmente rilevanti. Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guidare o sulla capacità di operare sui macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza associate con gli eventi avversi di seguito riportati sono delle stime. Per la maggior parte degli eventi non sono disponibili dati adeguati di valutazione dell'incidenza. Inoltre l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione.

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, molto raro $< 1/10.000$.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: diminuzione degli indici ematologici (anemia, trombocitopenia, leucopenia)

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Molto raro: cefalea, capogiri, agitazione, stato confusionale, tremori, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sopore, encefalopatia, coma

I suddetti eventi sono di solito reversibili e si verificano generalmente in pazienti con compromissione renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Comune: flebite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito

Molto raro: diarrea, dolore addominale

Patologie epato-biliari

Comune: innalzamenti reversibili degli enzimi epatici

Molto raro: innalzamenti reversibili della bilirubina, ittero, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, orticaria, rash (inclusa fotosensibilità)

Molto raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Comune: aumenti dell'azotemia e della creatinina

Si ritiene che i rapidi aumenti dei livelli dell'azotemia e della creatinina siano correlati al picco dei livelli plasmatici e allo stato di idratazione del paziente. Per evitare questo effetto il farmaco non deve essere somministrato per iniezione endovenosa in bolo ma mediante infusione lenta in un intervallo di tempo di almeno un'ora.

Molto raro: compromissione renale, insufficienza renale acuta, dolore renale

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione dei pazienti. La compromissione renale generalmente risponde rapidamente alla reidratazione del paziente e/o alla riduzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco.

La progressione ad insufficienza renale acuta può, comunque, verificarsi in casi eccezionali.

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: affaticamento, febbre, reazioni infiammatorie locali

Gravi reazioni infiammatorie locali, che portano talvolta a lesioni della cute, si sono verificate quando aciclovir per infusione endovenosa è stato inavvertitamente iniettato nei tessuti extravascolari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

Il sovradosaggio da aciclovir per via endovenosa ha comportato un aumento della creatinina sierica, dell'azotemia e una conseguente insufficienza renale. Effetti neurologici che comprendevano stato

confusionale, allucinazioni, agitazione, vertigini e coma sono stati descritti in concomitanza a sovradosaggio.

Trattamento

I pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi aumenta in maniera significativa l'eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione adattabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico ad azione diretta - Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC: J05AB01

Modalità d'azione

Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani, inclusi il Virus Herpes Simplex (HSV) di tipo 1 e 2, il Virus Varicella Zoster (VZV), il Virus di Epstein Barr (EBV) ed il Citomegalovirus (CMV). In colture cellulari, aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito (in ordine di potenza decrescente) da HSV-2, VZV, EBV, CMV.

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2, VZV, EBV e CMV è altamente selettiva. L'enzima timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale codificata da HSV, VZV, ed EBV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari.

Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

Effetti farmacodinamici

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi possono associarsi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento con aciclovir protratto nel tempo.

La maggior parte dei ceppi virali isolati, con ridotta sensibilità, mostravano un deficit relativo di Timidina chinasi virale; tuttavia si sono osservati anche ceppi con Timidina chinasi o DNA polimerasi virali alterate. Anche l'esposizione *in vitro* ad Aciclovir di ceppi di HSV isolati può associarsi alla comparsa di ceppi meno sensibili. La relazione esistente tra la sensibilità, determinata *in vitro*, dei ceppi di HSV isolati e la risposta clinica alla terapia con Aciclovir non è chiarita.

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di cercare di evitare ogni possibile trasmissione del virus, in particolar modo quando siano presenti lesioni in fase attiva.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, le concentrazioni medie di picco allo *steady state* ($C_{ss,max}$), a seguito di infusione della durata di un'ora di 2,5 mg/kg - 5 mg/kg - 10 mg/kg - 15 mg/kg, sono rispettivamente, di 22,7 μ M (5,1 μ g/ml) - 43,6 μ M (9,8 μ g/ml) - 92 μ M (20,7 μ g/ml) - 105 μ M (23,6 μ g/ml). I corrispondenti livelli di $C_{ss,min}$ 7 ore dopo, sono, rispettivamente, di 2,2 μ M (0,5 μ g/ml) - 3,1 μ M (0,7 μ g/ml) - 10,2 μ M (2,3 μ g/ml) - 8,8 μ M (2,0 μ g/ml).

Nei bambini in età superiore ad 1 anno si osservano livelli medi di $C_{ss,max}$ e $C_{ss,min}$ simili ai precedenti a seguito della somministrazione di 250 mg/m² invece di 5 mg/kg e di 500 mg/m² invece di 10 mg/kg.

Nei neonati (da 0 a 3 mesi di età), a seguito di infusione della durata di 1 ora di 10 mg/kg ogni 8 ore, la $C_{ss,max}$ e la $C_{ss,min}$ sono, rispettivamente, di 61,2 μ M (13,8 μ g/ml) e di 10,1 μ M (2,3 μ g/ml).

Un gruppo separato di neonati trattati con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato in maniera approssimata aumenti proporzionali della dose, con una C_{max} 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e una C_{min} 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

Distribuzione

I livelli del farmaco nel liquor corrispondono circa al 50% di quelli plasmatici. Il legame alle proteine plasmatiche è relativamente scarso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche dovute a spostamenti dal sito di legame.

Eliminazione

Negli adulti l'emivita plasmatica terminale di aciclovir, dopo somministrazione per via endovenosa, è di circa 2,9 ore. L'aciclovir è escreto in gran parte immodificato per via renale.

La clearance renale di aciclovir è nettamente superiore a quella della creatinina: ciò indica che alla eliminazione del farmaco contribuiscono sia la filtrazione glomerulare che la secrezione tubulare. L'unico metabolita significativo è la 9-carbossimetossimetil-guanina che corrisponde al 10-15% della quantità escreta nelle urine. Quando l'aciclovir è somministrato un'ora dopo la somministrazione di probenecid (1 g) l'emivita plasmatica terminale e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche aumentano rispettivamente del 18% e del 40%.

Nei neonati (da 0 a 3 mesi di età), a seguito di infusione della durata di 1 ora di 10 mg/kg ogni 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita di aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli plasmatici di aciclovir si riducono mediamente di circa il 60% durante la dialisi.

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età insieme alla clearance della creatinina, tuttavia si hanno lievi modifiche nell'emivita plasmatica terminale.

Studi clinici

Non vi sono informazioni sugli effetti di aciclovir formulazioni orali o soluzione per infusione sulla fertilità nella donna. In uno studio su 20 pazienti di sesso maschile con una normale conta degli spermatozoi, la somministrazione orale di aciclovir a dosi fino ad 1 g al giorno, fino a sei mesi, ha mostrato di non avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi

I risultati di un ampio numero di tests di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che è improbabile che l'Aciclovir comporti rischi genetici per l'uomo.

Cancerogenesi

In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, aciclovir non è risultato cancerogeno.

Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici ampiamente reversibili sulla spermatogenesi associati ad una tossicità complessiva solo a dosaggi di aciclovir notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti di aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità.

Teratogenesi

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nel coniglio, nel topo o nel ratto. In

una prova sperimentale non compresa nei test standard condotta sui ratti, si sono osservate anomalie del feto ma solo dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido.

6.2. Incompatibilità

Non sono conosciute incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro, chiuso con tappo in gomma clorobutilica e ghiera in alluminio; confezione da tre flaconcini.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033209014

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: 23.11.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO