RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Recordati 250 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene 250 mg di aciclovir.

Eccipiente con effetti noti:
un flacone contiene 45 mg di 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

Posologia
La dose richiesta di Aciclovir Recordati deve essere somministrata per fleboclisi lenta in un intervallo di tempo di oltre 1 ora.
Un ciclo di trattamento intravenoso dura usualmente 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. Nella terapia dell'herpes neonatale la somministrazione va continuata per 14 giorni per le infezioni muco cutanee (pelle-occhi-bocca) e 21 giorni per malattia disseminata ed a carico del sistema nervoso centrale.
La durata della somministrazione profilattica di Aciclovir Recordati è determinata dal periodo di rischio.

Adulti
Nei pazienti con normale funzionalità renale il dosaggio è di 5 mg/kg ogni 8 ore (vedere "Pazienti con funzionalità renale compromessa"), 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).
Nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus *Varicella zoster* ed in quelli con encefalite da virus *Herpes simplex*, la posologia è di 10 mg/kg ogni 8 ore purché la funzione renale non sia compromessa (vedere "Pazienti con funzionalità renale compromessa").
Ogni dose deve essere iniettata per fleboclisi in un tempo di oltre 1 ora.

Popolazione pediatrica
La dose di Aciclovir Recordati nei bambini tra i 3 mesi ed i 12 anni è calcolata in base alla superficie corporea.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei bambini dai 3 mesi di età o più con infezioni da *Herpes simplex* (con l'eccezione dell'encefalite erpetica) ed in quelli con infezioni da virus *Varicella zoster* (in caso di normale funzione immunitaria), la posologia di Aciclovir Recordati è di 250 mg/m^2 di superficie corporea ogni 8 ore purché la funzione renale non sia compromessa.
Nei bambini immunocompromessi con infezioni da virus *Varicella zoster* ed in quelli con encefalite erpetica, la posologia è di 500 mg/m^2 di superficie corporea ogni 8 ore purché la funzione renale non sia compromessa.
La dose di Aciclovir Recordati nei neonati e bambini fino a 3 mesi 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 al livello del sistema nervoso centrale o per 14 giorni nel caso di malattia limitata alla cute e alle mucose.
Nei neonati e nei bambini con funzione renale compromessa è richiesta una dose modificata in modo appropriato, in accordo al grado di compromissione renale (vedere "Pazienti con funzionalità renale compromessa").

Anziani
Nell'anziano la clearance totale di aciclovir diminuisce di pari passo con la clearance della creatinina. Nell'anziano si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere "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 della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa è basato sulla clearance della creatinina, misurata in ml/min per adulti e adolescenti e in ml/min/1,73m^2 per neonati e bambini di età inferiore ai 13 anni.
Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consigliano le seguenti modificazioni del dosaggio:

Aggiustamenti del dosaggio negli adulti e negli adolescenti:

Clearance della creatinina	Dosaggio
25-50 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m^2) ogni 12 ore
10-25 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m^2) ogni 24 ore
0 (anuria)-10 ml/min	In pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose prevista (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. In pazienti sottoposti ad emodialisi la dose prevista (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
25-50 ml/min/1,73 m^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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10-25 ml/min/1,73 m^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
0 (anuria)-10 ml/min/1,73 m^2	In pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose prevista (250 o 500 mg/m^2 di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore. In pazienti sottoposti ad emodialisi la dose prevista (250 o 500 mg/m^2 di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore dopo la dialisi.

Ricostituzione
Il contenuto di ogni flacone di Aciclovir Recordati 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.

Modo di somministrazione
La dose richiesta di Aciclovir Recordati deve essere somministrata per fleboclisi lenta in un intervallo di tempo di oltre 1 ora.
Dopo la ricostituzione, Aciclovir Recordati 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 aciclovir compresa tra 250 mg 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, aciclovir è compatibile con i seguenti liquidi perfusionali e stabile fino a 12 ore a temperatura ambiente (fra 15° 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.

Poiché 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

Ipersensibilità al principio attivo, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 compromissione 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 funzionalità renale compromessa e nei pazienti anziani:
Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2). È 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 funzionalità renale compromessa 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 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).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
Aciclovir Recordati contiene 1.13 mmol (o 26 mg) di sodio per flacone. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità del rene o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre for me 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.
Probenecid e **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

anche 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 (ad esempio **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 totale somministrata del 50%. Si raccomanda di misurarne le concentrazioni plasmatiche durante la terapia con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 mostrato un aumento nel 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.
In tests convenzionali, internazionalmente accettati, la somministrazione sistemica di aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.
In una prova sperimentale non compresa nei classici tests di teratogenesi, nei ratti, si sono osservate anomalie del feto 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 da 0,6 a 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.

Fertilità
In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti di aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella specie umana. Aciclovir compresse non ha dimostrato di avere effetti sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

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 su 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 ≥1/10, comune ≥1/100 e <1/10, non comune ≥1/1000 e <1/100, raro ≥1/10.000 e <1/1000, molto raro <1/10.000.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: diminuzione degli indici ematologici (anemia, trombocitopenia e leucopenia).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: anafilassi.

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso
Molto raro: cefalea, capogiri, agitazione, confusione, tremori, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sonnolenza, 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 epatobiliari
Comune: innalzamenti reversibili degli enzimi epatici.
Molto raro: innalzamenti reversibili della bilirubina, ittero, epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: prurito, orticaria, eruzioni cutanee (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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi e segni
Dosi singole fino a 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza che si manifestassero reazioni tossiche.
Il sovradosaggio di aciclovir per via endovenosa ha comportato un aumento della creatinina sierica, dell'azotemia e una conseguente insufficienza renale. Effetti neurologici che comprendevano confusione, allucinazioni, agitazione, crisi convulsive 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 adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; codice ATC: J05AB01
Meccanismo d'azione
Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani, comprendendo 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 decrescente di attività) da HSV-2, VZV, EBV, CMV.
L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, 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 è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale (di 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 catenario di quest'ultimo.
Microbiologia
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 continuo con aciclovir.
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. I pazienti dovrebbero essere avvertiti di porre cura nell'evitare una potenziale trasmissione del virus, in particolare ove siano presenti delle lesioni attive.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica negli adulti
Negli adulti l'emivita plasmatica terminale di aciclovir, dopo somministrazione per via endovena, è di circa 2,9 ore.
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 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%.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 µM (5,1 µg/ml) - 43,6 µM (9,8 µg/ml) - 92 µM (20,7 µg/ml) - 105 µM (23,6 µg/ml). I corrispondenti livelli di $C^{ss}min$, 7 ore dopo, sono, rispettivamente, di 2,2 µM (0,5 µg/ml) - 3,1 µM (0,7 µg/ml) - 10,2 µM (2,3 µg/ml) - 8,8 µM (2,0 µg/ml).

Farmacocinetica nei bambini

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/m^2 invece di 5 mg/kg e di 500 mg/m^2 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 µM (13,8 µg/ml) e di 10,1 µM (2,3 µg/ml). In tali pazienti l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore. Un gruppo separato di neonati trattati con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato un incremento approssimativamente proporzionale alla dose, con un Cmax di 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e un Cmin di 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

Farmacocinetica nell'anziano

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

Farmacocinetica in soggetti con compromissione renale

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

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che aciclovir non comporta rischi genetici per l'uomo.

Cancerogenesi

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni biologiche o colloidali (ad esempio prodotti ematici, soluzioni proteiche) e l'acqua iniettabile batteriostatica contenente parabenzoati sono incompatibili con Aciclovir Recordati e non dovrebbero essere impiegate per la ricostituzione o l'infusione. Si dovrebbe evitare di usare anche acqua iniettabile contenente alcool di benzile, sebbene compatibile, a causa del potenziale rischio qualora tale soluzione ricostituita venga somministrata a un neonato.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i flaconi nella confezione originale a temperatura inferiore a 25°C. Dopo la ricostituzione la soluzione di Aciclovir Recordati va consumata entro 24 ore. Le soluzioni diluite per l'infusione endovenosa vanno impiegate entro 24 ore. Il congelamento può provocare cristallizzazione e andrebbe evitato. Se la

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ricostituzione o la diluizione non sono state eseguite in modo asettico, le soluzioni vanno usate entro 12 ore per ragioni legate alla proliferazione microbica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro da 20 ml, confezionati in scatole da 5 flaconi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aciclovir Recordati va disciolto in 10 ml di acqua distillata iniettabile. Immediatamente prima della somministrazione la soluzione va diluita con uno dei seguenti liquidi per infusione:
- soluzione clorurata 0,45% m/V o 0,9% m/V
- soluzione clorurata 0,18% m/V e soluzione con il 4% m/V di destrosio (glucosio)
- soluzione clorurata 0,45% m/V e soluzione con il 2,5% m/V di destrosio
- soluzione di destrosio 5% m/V
- soluzione di Hartmann

Non impiegare acqua iniettabile batteriostatica contenente parabenzoati o alcool di benzile. Dopo la ricostituzione la dose calcolata va diluita con uno dei liquidi per infusione sopra elencati, cercando preferibilmente di ottenere una concentrazione di Aciclovir Recordati pari a 7 mg/ml o inferiore. Il liquido di infusione va somministrato a flusso costante nell'arco di un'ora.
Poiché vi è assenza di qualsiasi conservante antimicrobico, la ricostituzione e la diluizione devono essere condotte in asepsi o immediatamente prima dell'uso ed ogni residuo inutilizzato deve essere scartato. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata (vedere "Posologia e modo di somministrazione").

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - Via M. Civitali, 1 - 20148 MILANO.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aciclovir Recordati 250 mg polvere per soluzione per infusione - 5 flaconi AIC n. 033672027

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Dicembre 1999
Data del rinnovo più recente: 06 Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 24/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco