

# **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE**

### **DRAVYR 5% crema**

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

100 g di crema dermatologica al 5% contengono:

*Principio attivo:*

Acyclovir g 5

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Crema

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

DRAVYR 5% crema è indicato:

- nel trattamento delle infezioni cutanee da Herpes Simplex quali Herpes Genitalis primario e ricorrente, ed Herpes Labialis.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

DRAVYR 5% crema deve essere applicato 5 volte al giorno ad intervalli di 4 ore. La terapia va iniziata il piu' precocemente possibile e nelle infezioni ricorrenti durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

### **4.3. Controindicazioni**

Aciclovir crema è controindicata per i pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al valaciclovir, al glicole propilenico o ad uno degli eccipienti di aciclovir crema elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Aciclovir crema non è raccomandato per applicazione sulle mucose, come per es. nella bocca, nell'occhio o nella vagina, in quanto può essere irritante. Si richiede particolare attenzione per evitare l'accidentale introduzione della crema nell'occhio.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (p.es. pazienti con AIDS o che abbiano subito trapianto di midollo osseo) si dovrebbe considerare la somministrazione di aciclovir orale. Tali pazienti devono essere invitati a consultare un medico per il trattamento di qualsiasi infezione.

L'eccipiente glicole propilenico può causare irritazioni cutanee e l'eccipiente alcool cetilico può provocare reazioni cutanee locali (p. es. dermatite da contatto).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il Probenecid aumenta l'emivita media e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche dell'Acyclovir. Tuttavia, nella pratica clinica, non si sono osservate altre interazioni con l'Acyclovir. Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

L'impiego di aciclovir dev'essere preso in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori alla possibilità di rischi sconosciuti, tuttavia l'esposizione sistemica all'aciclovir a seguito dell'applicazione locale dell'aciclovir crema è molto bassa.

Un registro delle gravidanze successivo alla commercializzazione dell'aciclovir ha documentato gli esiti delle gravidanze di donne esposte a qualsiasi formulazione di aciclovir. Le risultanze del registro non hanno evidenziato alcun aumento nel numero dei difetti alla nascita tra i soggetti esposti all'aciclovir rispetto alla popolazione generale e gli eventuali difetti alla nascita non presentavano nessuna caratteristica di unicità o un modello costante che potesse suggerire una causa comune.

La somministrazione sistemica dell'aciclovir in test standard riconosciuti a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni in conigli, ratti o topi.

In un test non standardizzato condotto su ratti, sono state osservate anomalie fetali, ma solo dopo dosi sottocutanee tanto elevate da produrre tossicità nelle madri. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

##### **Allattamento**

I dati limitati di studi umani mostrano che il farmaco passa nel latte materno a seguito di somministrazione sistemica. Tuttavia il dosaggio di aciclovir ricevuto da un bambino allattato al seno a seguito dell'applicazione di aciclovir crema da parte della madre, sarebbe insignificante.

##### **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 dell'Acyclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. L'Acyclovir non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Non sono noti effetti negativi del DRAVYR sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termine di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione : molto comune  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , non comune  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ , molto raro  $< 1/10.000$

I dati degli studi clinici sono stati usati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante i trial clinici con l'unguento oftalmico di aciclovir al 3%. Per la natura degli eventi avversi osservati non è possibile determinare in modo univoco quali eventi fossero correlati alla somministrazione del farmaco e quali alla malattia. I dati delle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per l'assegnazione della frequenza agli eventi osservati nella fase post-vendita.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non comune: temporanea sensazione di fitta o bruciore dopo l'applicazione di aciclovir crema.

Lieve secchezza cutanea o desquamazione.

Prurito.

Raro: eritema. dermatite da contatto successiva all'applicazione. Nei casi in cui sono stati effettuati dei test di sensibilità, le sostanze reattive sono risultate essere nella maggior parte dei casi gli eccipienti della crema, piuttosto che l'aciclovir.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Molto raro: reazioni di ipersensibilità immediata che includono angioedema e orticaria.

#### **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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

#### **4.9. Sovradosaggio**

L'Acyclovir è solo parzialmente assorbito a livello intestinale.

**Non si prevedono effetti avversi nel caso in cui l'intero contenuto del tubo contenente 500 mg di aciclovir (crema) venisse ingerito.**

Dosi singole endovena fino a 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza effetti collaterali.

#### **Trattamento**

Pazienti che abbiano ingerito dosi di Acyclovir superiori ai 5 g vanno tenuti in stretta osservazione. L'Acyclovir è dializzabile.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

##### **ATC D06BB03**

L'Acyclovir 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, e il Virus Varicella Zoster (VZV).

In colture cellulari, l'Acyclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2.

L'attività inibitoria dell'Acyclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, è altamente selettiva.

L'enzima Timidina chinasi, delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'Acyclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale converte l'Acyclovir in Acyclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari.

L'Acyclovir 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.

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

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 Acyclovir, 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 Acyclovir, non è chiarita.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'Acyclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" ( $C^{SSmax}$ ), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di  $3,1 \mu\text{Mol}$  ( $0,7 \mu\text{g/ml}$ ) e la concentrazione minima ( $C^{SSmin}$ ) è di  $1,8 \mu\text{Mol}$  ( $0,4 \mu\text{g/ml}$ ).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la  $C^{SSmax}$  è, rispettivamente di  $5,3 \mu\text{Mol}$  ( $1,2 \mu\text{g/ml}$ ) e di  $8 \mu\text{Mol}$  ( $1,8 \mu\text{g/ml}$ ) e la  $C^{SSmin}$  è, rispettivamente di  $2,7 \mu\text{Mol}$  ( $0,6 \mu\text{g/ml}$ ) e  $4 \mu\text{Mol}$  ( $0,9 \mu\text{g/ml}$ ).

Dagli studi con Acyclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita del farmaco risulta di circa 2,9 ore.

La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale dell'Acyclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina, corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

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.

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

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

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in *vitro* ed in *vivo* indicano che l'Acyclovir non comporta rischi genetici per l'uomo. In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'Acyclovir non è risultato cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

#### **DRAVYR 5% crema**

Esteri poliglicolici di acidi grassi, Deciloleato, Polietilenglicole 1000 monocetiletere, Alcool cetilico, Alcool feniletilico, Sodio citrato, Acido citrico monoidrato, Acqua deionizzata.

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3. Validità**

36 mesi.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore e prezzo**

- Astuccio contenente tubo da 10 g di crema dermatologica al 5% di p.a.
- Astuccio contenente tubo da 3 g di crema dermatologica al 5% di p.a.

### **6.6. Istruzioni per l'uso**

Nessuna.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA SPA – Via Licinio 11, 22036 Erba – Como

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DRAVYR crema da 10 g: A.I.C. n. 028242055  
DRAVYR crema da 3 g: A.I.C. n. 028242042

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

DRAVYR crema da 10 g: 19.05.1993 / 19.05.2008  
DRAVYR crema da 3 g: 19.05.1993 / 19.05.2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **3. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE**

**DRAVYR 200 mg compresse**

**DRAVYR 400 mg compresse**

**DRAVYR 800 mg compresse**

### **4. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa da 200 mg contiene:

*Principio attivo:*

Acyclovir mg 200

Ogni compressa da 400 mg contiene:

*Principio attivo:*

Acyclovir mg 400

Ogni compressa da 800 mg contiene:

*Principio attivo:*

Acyclovir mg 800

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

25 compresse da 200 - 400 mg.

35 compresse da 800 mg.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

DRAVYR compresse è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da Herpes Simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes Genitalis primario recidivante (escluse le infezioni neonatali da Herpes Simplex e le infezioni gravi da Herpes Simplex in bambini immunocompromessi);

- per la soppressione delle recidive da Herpes Simplex nei pazienti immunocompetenti;
- per la profilassi delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immunocompromessi;
- per il trattamento dell'Herpes Zoster.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

##### Adulti

##### *Trattamento delle infezioni da Herpes Simplex*

200 mg 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore omettendo la dose notturna.

Il trattamento va continuato per 5 giorni ma può rendersi necessario un prolungamento nei casi di infezioni primarie gravi. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa. La terapia va iniziata prima possibile e, nel caso di infezioni recidivanti, preferibilmente durante la fase prodromica od all'apparire delle prime lesioni.

##### *Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immunocompetenti*

200 mg 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg 3 volte al giorno, ad intervalli di 8 ore, o 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

In alcuni pazienti si possono verificare recidive dell'infezione con una dose totale giornaliera di 800 mg di DRAVYR.

La terapia dovrebbe essere interrotta periodicamente ad intervalli di 6 o 12 mesi, per poter osservare eventuali mutamenti nella storia naturale della malattia.

##### *Profilassi delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immunocompromessi*

200 mg 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa. La durata della profilassi va considerata in relazione con quella del periodo di rischio.

##### *Trattamento dell'Herpes Zoster e della Varicella*

800 mg 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa.

La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione, infatti il trattamento ottiene risultati migliori, se instaurato all'apparire delle prime lesioni.

### Bambini

Per il trattamento delle infezioni da Herpes Simplex e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi, nei bambini di età superiore a 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i due anni il dosaggio è ridotto della metà. Fanno eccezione le infezioni gravi da HSV negli immunocompromessi, per le quali Dravyr non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da Herpes Simplex od il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini immunocompetenti. Per il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

### Anziani

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con il diminuire della clearance della creatinina associato all'avanzare dell'età.

Nei pazienti che assumono alte dosi di DRAVYR per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione. Particolare attenzione deve essere posta nel valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio in caso di pazienti anziani con funzionalità renale compromessa.

### Insufficienza renale

Nel trattamento delle infezioni da Herpes Simplex, in pazienti con ridotta funzionalità renale, la posologia orale raccomandata non dovrebbe causare un accumulo di Acyclovir al di sopra dei livelli ritenuti accettabili per la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

Tuttavia in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina, inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento dell'Herpes Zoster, si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) ed a 800 mg 3 volte al giorno, somministrati ad intervalli di circa 8 ore, in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

## **4.3. Controindicazioni**

Le compresse di aciclovir sono controindicate nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al valaciclovir o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

*Compresse:* non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza dal farmaco.

### ***Usa nei pazienti con compromissione renale e negli anziani:***

L'Aciclovir viene eliminato per mezzo della clearance renale e pertanto nei pazienti con compromissione renale è necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). Negli anziani è possibile che la funzionalità renale sia ridotta e pertanto anche per questo gruppo di pazienti è necessario prendere in considerazione una riduzione della dose. Sia gli anziani che i pazienti con compromissione renale sono esposti ad un



rischio maggiore di sviluppare effetti collaterali neurologici e vanno pertanto monitorati attentamente per cogliere gli eventuali segni di tali effetti. Nei casi rilevati queste reazioni erano generalmente reversibili con la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Cicli ripetuti o prolungati di trattamento con l'aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi, possono causare la selezione di ceppi virali meno suscettibili, che possono non rispondere al trattamento continuato con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Stato d'idratazione: nei pazienti che ricevono dosi orali elevate di aciclovir occorre mantenere un adeguato stato di idratazione.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

L'aciclovir viene eliminato principalmente in forma immodificata nell'urina tramite secrezione tubolare renale attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contestualmente che competa con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'aciclovir. Il probenecid e la cimetidina fanno aumentare l'AUC dell'aciclovir con questo meccanismo e riducono la clearance renale dell'aciclovir. Analogamente aumenti delle AUC plasmatiche dell'aciclovir e del metabolita inattivo del micofenolato mofetile, un agente immunosoppressivo impiegato nei pazienti trapiantati, sono stati evidenziati quando i due farmaci venivano cosomministrati. Tuttavia non si richiede alcun aggiustamento di dosaggio a causa dell'ampio indice terapeutico dell'aciclovir.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

L'impiego di aciclovir dev'essere preso in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori alla possibilità di rischi sconosciuti.

Un registro delle gravidanze successivo alla commercializzazione dell'aciclovir ha documentato gli esiti delle gravidanze di donne esposte a qualsiasi formulazione di aciclovir. Le risultanze del registro non hanno evidenziato alcun aumento nel numero dei difetti alla nascita tra i soggetti esposti all'aciclovir rispetto alla popolazione generale e gli eventuali difetti alla nascita non presentavano nessuna caratteristica di unicità o un modello costante che potesse suggerire una causa comune. La somministrazione sistemica dell'aciclovir in test standard riconosciuti a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni in conigli, ratti o topi. In un test non standardizzato condotto su ratti, sono state osservate anomalie fetali, ma solo dopo dosi sottocutanee tanto elevate da produrre tossicità nelle madri. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

##### **Allattamento**

A seguito della somministrazione orale di 200 mg di aciclovir cinque volte al giorno, l'aciclovir è stato rilevato nel latte materno a concentrazioni comprese tra 0,6 e 4,1 volte i relativi livelli plasmatici. Questi livelli esporrebbero potenzialmente i lattanti a dosaggi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Per questo motivo si consiglia cautela, se si deve somministrare l'aciclovir a una donna che allatta.

##### **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 dell'Acyclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. L'Acyclovir non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

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

Lo stato clinico del paziente e il profilo di eventi avversi dell'aciclovir vanno tenuti in debita considerazione nel valutare la capacità del paziente di guidare o di utilizzare macchinari.

Non sono stati eseguiti studi per valutare l'effetto dell'aciclovir sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Inoltre la farmacologia della sostanza attiva non consente di predire un suo effetto negativo su tali attività.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le categorie di frequenza associate agli eventi avversi di seguito indicati rappresentano delle stime. Per la maggior parte degli eventi non erano disponibili dati adeguati per stimarne l'incidenza. Inoltre gli eventi avversi possono variare in incidenza a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: 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***

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

##### ***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: anafilassi

##### ***Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso***

Comune: mal di testa, capogiro

Molto raro: agitazione, confusione, tremore, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sonnolenza, encefalopatia, coma

Gli eventi sopra indicati sono generalmente reversibili e solitamente riferiti a pazienti con compromissione renale o altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

##### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Raro: dispnea

##### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

##### ***Patologie epatobiliari***

Raro: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: epatite, ittero

##### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Comune: prurito, eruzioni cutanee (compresa fotosensibilità)

Non comune: orticaria, perdita di capelli rapida e diffusa

La rapida e diffusa perdita dei capelli è stata associata ad un' ampia gamma di processi patologici e medicinali, la correlazione di questo evento alla terapia con aciclovir è incerta.

Raro: Angioedema

#### **Patologie renali e urinarie**

Raro: aumenti dell'urea e della creatinina ematica  
Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato all'insufficienza renale.

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Comune: Stanchezza, febbre

#### **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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Sintomi e segni**

L'aciclovir viene assorbito solo in parte nel tratto gastrointestinale. Ci sono stati pazienti che hanno assunto dosi eccessive, fino a 20g di aciclovir in un'unica assunzione, generalmente senza effetti tossici. Il sovradosaggio accidentale ripetuto di aciclovir assunto per via orale nel corso di vari giorni è stato associato ad effetti gastrointestinali (come nausea e vomito) e neurologici mal di testa e confusione).

Il sovradosaggio di aciclovir IV ha provocato un incremento della creatinina sierica e dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. In associazione a sovradosaggio sono stati descritti effetti neurologici inclusi confusione, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma.

#### **Trattamento**

I pazienti vanno monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi aumenta in modo significativo l'eliminazione dell'aciclovir dalla circolazione sanguigna e può pertanto essere considerata un'opzione per la gestione del sovradosaggio sintomatico.

## **7. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **7.1. Proprietà farmacodinamiche**

#### **ATC J05AB01**

L'Acyclovir 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, e il Virus Varicella Zoster (VZV).

In colture cellulari, l'Acyclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2.

L'attività inibitoria dell'Acyclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, è altamente selettiva.

L'enzima Timidina chinasi, delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'Acyclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale converte l'Acyclovir in Acyclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari.

L'Acyclovir 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.

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

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 Acyclovir, 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 Acyclovir, non è chiarita.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'Acyclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" ( $C^{SSmax}$ ), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e la concentrazione minima ( $C^{SSmin}$ ) è di 1,8 micromolare (0,4 microgrammi/ml).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la  $C^{SSmax}$  è, rispettivamente di 5,3 micromolare (1,2 microgrammi/ml) e di 8 micromolare (1,8 microgrammi/ml) e la  $C^{SSmin}$  è, rispettivamente di 2,7 micromolare (0,6 microgrammi/ml) e 4 micromolare (0,9 microgrammi/ml).

Dagli studi con Acyclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita del farmaco risulta di circa 2,9 ore.

La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale dell'Acyclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina, corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

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.

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

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.

Nei neonati fino a 3 mesi di età, il trattamento con un dosaggio di 10 mg/kg somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, la

C<sup>SS</sup>max è stata di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la C<sup>SS</sup>min è stata di 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/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 Cmax 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e una Cmin 14,1 micromolare (3,2 microgrammi /ml).

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi *in vitro* ed *in vivo* indicano che l'Acyclovir non comporta rischi genetici per l'uomo. In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'Acyclovir non è risultato cancerogeno.

## 8. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 8.1. Lista degli eccipienti

#### **DRAVYR 200 mg - 400 mg - 800 mg compresse**

Amido di mais, Lattosio, Polivinilpirrolidone, Sodio laurilsolfato, Magnesio stearato.

### 6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3. Validità

DRAVYR 200 mg compresse: 36 mesi.

DRAVYR 400 mg compresse: 36 mesi.

DRAVYR 800 mg compresse: 48 mesi.

### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

- Astuccio contenente 5 blister da 5 compresse da 200 mg
- Astuccio contenente 5 blister da 5 compresse da 400 mg
- Astuccio contenente 7 blister da 5 compresse da 800 mg

### 6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA SPA - Via Licinio 11, 22036 Erba - Como

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DRAVYR 200 mg compresse: A.I.C. n. 028242016

DRAVYR 400 mg compresse: A.I.C. n. 028242028

DRAVYR 800 mg compresse: A.I.C. n. 028242093

## 11. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DRAVYR 200 compresse: 19.05.1993 / 19.05.2008

DRAVYR400 compresse: 19.05.1993 / 19.05.2008

DRAVYR 800 compresse: 29.10.1994 / 19.05.2008

## 12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....

Agenzia Italiana del Farmaco