

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOVIRAX 250 mg polvere per soluzione per infusione  
ZOVIRAX 500 mg polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZOVIRAX 250 mg - Polvere per soluzione per infusione  
Un flaconcino contiene:  
Principio attivo: aciclovir 250 mg  
Eccipiente con effetti noti: sodio idrossido.

ZOVIRAX 500 mg - Polvere per soluzione per infusione  
Un flaconcino contiene:  
principio attivo: aciclovir 500 mg  
Eccipiente con effetti noti: 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*.  
Trattamento delle infezioni da *Herpes simplex* nei neonati.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *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 compromissione renale*).

Nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus *Varicella-zoster* e 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 compromissione renale*).

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

##### *Popolazione pediatrica*

La dose di ZOVIRAX 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> di superficie corporea ogni 8 ore purchè la funzione renale non sia compromessa.

#### *Neonati e bambini fino a tre mesi di età*

La dose di ZOVIRAX 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 ZOVIRAX soluzione per infusione ogni 8 ore per 21 giorni nel caso di malattia diffusa e localizzata 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 compromissione renale*).

#### *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 compromissione renale*).

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

#### *Pazienti con compromissione renale*

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, espressa in unità di ml/min negli adulti e adolescenti e in unità di ml/min/1,73m<sup>2</sup> per i neonati e i bambini di età inferiore ai 13 anni. Si consigliano le seguenti modifiche del dosaggio:

**Tabella 1: Aggiustamenti del dosaggio di ZOVIRAX soluzione per infusione negli adulti e adolescenti con compromissione renale**

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dosaggio</b>
da 25 a 50 ml/min	La dose raccomandata (5 o 10 mg/kg di peso corporeo) deve essere somministrata ogni 12 ore.
da 10 a 25 ml/min	La dose raccomandata (5 o 10 mg/kg di peso corporeo) deve essere somministrata ogni 24 ore.
da 0 (anuria) a 10 ml/min	La dose raccomandata (5 o 10 mg/kg di peso corporeo) deve essere dimezzata e somministrata ogni 24 ore.
Pazienti in emodialisi	Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (5 o 10 mg/kg di peso corporeo) deve essere dimezzata e somministrata ogni 24 ore con una dose aggiuntiva dopo la dialisi.

**Tabella 2: Aggiustamenti del dosaggio di ZOVIRAX soluzione per infusione nei neonati e nei bambini con compromissione renale**

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dosaggio</b>
da 25 a 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	La dose raccomandata (250 o 500 mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) deve essere somministrata ogni 12 ore.
da 10 a 25 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	La dose raccomandata (250 o 500 mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) deve essere somministrata ogni 24 ore.
da 0 (anuria) a 10 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	La dose raccomandata (250 o 500 mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) deve essere dimezzata e somministrata ogni 24 ore
Pazienti in emodialisi	Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (250 o 500 mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) deve essere dimezzata e somministrata ogni 24 ore con una dose aggiuntiva dopo la dialisi.

### Durata

Un ciclo di trattamento con ZOVIRAX soluzione per infusione dura di solito 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 ZOVIRAX soluzione per infusione è determinata dal periodo di rischio.

### Modo di somministrazione

La dose richiesta di ZOVIRAX deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta in un intervallo di tempo di 1 ora.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad aciclovir, valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

### **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 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 compromissione renale e nei pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con compromissione 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 compromissione 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 1 ora.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ZOVIRAX polvere per soluzione per infusione contiene sodio (26 mg, circa 1,13 mmol).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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. **Probenecid 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 (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 somministrata totalmente 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. 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.

## Fertilità

Vedere *Studi clinici* paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

### **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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Non comune: diminuzione degli indici ematologici (anemia, trombocitopenia e 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 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, 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, quando il medicinale viene somministrato per via endovenosa, 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 soluzione 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

**Sintomi e segni:** 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 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 adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ 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.

#### Meccanismo 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 *Epstein Barr* (EBV) e 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 e 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 (TK) 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" ( $C_{ssmax}$ ), a seguito di infusione della durata di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 15 mg/kg, sono rispettivamente, di 22,7 micromolare (5,1 microgrammi/ml), 43,6 micromolare (9,8 microgrammi/ml), 92 micromolare (20,7 microgrammi/ml) e 105 micromolare (23,6 microgrammi /ml). I corrispondenti livelli di  $C_{ssmin}$ , 7 ore dopo, sono, rispettivamente, di 2,2 micromolare (0,5 microgrammi/ml), 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml), 10,2 micromolare (2,3 microgrammi/ml) e 8,8 micromolare (2,0 microgrammi/ml). Nei bambini in età superiore ad 1 anno si osservano livelli medi di  $C_{ssmax}$  e  $C_{ssmin}$ , simili ai precedenti a seguito della somministrazione di 250 mg/m<sup>2</sup> invece di 5 mg/kg e di 500 mg/m<sup>2</sup> 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  $C_{ssmax}$  e la  $C_{ssmin}$  sono, rispettivamente, di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e 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  $C_{max}$  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 endovena, 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 media 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 diminuzione della 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 test di mutagenesi *in vitro* ed *in vivo* indicano che è improbabile che 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 note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata (vedere 6.6).

Dopo diluizione, Zovirax è compatibile con i liquidi perfusionali indicati e stabile fino a 12 ore a temperatura ambiente (15° - 25°C).

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

ZOVIRAX 250 mg polvere per soluzione per infusione - Scatola da cinque flaconcini di vetro neutro;

ZOVIRAX 500 mg polvere per soluzione per infusione - Scatola da cinque flaconcini di vetro neutro.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### **Ricostituzione**

Il contenuto di ogni flaconcino di ZOVIRAX deve essere sciolto in 10 ml (ZOVIRAX 250 mg) o 20 ml (ZOVIRAX 500 mg) 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.

Dopo la ricostituzione, ZOVIRAX 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, ZOVIRAX 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.

ZOVIRAX soluzione per infusione, quando diluito in accordo con quanto previsto sopra, darà una concentrazione di aciclovir non superiore allo 0,5% p/v.

ZOVIRAX soluzione per infusione, quando ricostituito come indicato, ha un pH di circa 11,0.

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.

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

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

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

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

ZOVIRAX 250 mg polvere per soluzione per infusione  
Scatola da cinque flaconcini      A.I.C: 025298148  
ZOVIRAX 500 mg polvere per soluzione per infusione  
Scatola da cinque flaconcini      A.I.C: 025298136

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

ZOVIRAX 250 mg polvere per soluzione per infusione: 26 luglio 2001/Febrero 2009  
ZOVIRAX 500 mg polvere per soluzione per infusione: 17 aprile 2001/Febrero 2009

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOVIRAX 200 mg Compresse  
ZOVIRAX 400 mg Compresse  
ZOVIRAX 800 mg Compresse  
ZOVIRAX 400 mg/5 ml Sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZOVIRAX 200 mg Compresse  
Una compressa contiene:  
Principio attivo: aciclovir 200,0 mg.  
Eccipiente con effetti noti: lattosio.

ZOVIRAX 400 mg Compresse  
Una compressa contiene:  
Principio attivo: aciclovir 400,0 mg.

ZOVIRAX 800 mg Compresse  
Una compressa contiene:  
Principio attivo: aciclovir 800,0 mg.

ZOVIRAX 400 mg/5 ml Sospensione orale  
5 ml di sospensione orale contengono:  
Principio attivo: aciclovir 400,0 mg.  
Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ZOVIRAX è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da virus *Herpes simplex* (HSV) della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitalis primario e recidivante (con esclusione dell'HSV neonatale e delle gravi infezioni da HSV nei 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 della varicella e dell'*Herpes zoster*.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## Posologia

### *Adulti*

#### ***Trattamento delle infezioni da Herpes simplex***

Una compressa da 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 un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg (o 5 ml della sospensione orale) o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

La terapia va iniziata prima possibile dai primi segni di un'infezione e nel caso di infezioni recidivanti questo dovrebbe avvenire preferibilmente durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

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

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

Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg (o 5 ml della sospensione orale) 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 ZOVIRAX.

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***

Una compressa da 200 mg 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg (o 5 ml della sospensione orale) o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir 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 (o 10 ml di sospensione orale) 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 di midollo osseo) o nei pazienti con diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir 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.

### *Popolazione pediatrica*

Per il trattamento delle infezioni da *Herpes simplex* e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi, nei bambini di età pari o superiore a due anni, deve essere somministrato lo stesso dosaggio degli adulti; nei bambini al di sotto dei due anni di età, deve essere somministrata la metà della dose degli adulti. Nelle infezioni gravi da HSV negli immunocompromessi, ZOVIRAX compresse o sospensione orale non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Per il trattamento delle infezioni del virus dell'herpes neonatale si raccomanda la somministrazione di aciclovir soluzione per infusione.

Per il trattamento della varicella si raccomandano i seguenti dosaggi:

- bambini di età pari o superiore ai 6 anni: 800 mg di aciclovir (o 10 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno
- bambini di età pari ai 2 anni ed inferiore ai 6 anni: 400 mg di aciclovir (o 5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno
- bambini di età inferiore ai 2 anni: 200 mg di aciclovir (o 2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno.

La somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg) 4 volte al giorno, permette un adattamento posologico più preciso. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da *Herpes simplex* o il trattamento dell'*Herpes zoster* nei bambini immunocompetenti.

Per il trattamento dell'*Herpes zoster* nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

#### *Pazienti anziani*

Nell'anziano si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere *Pazienti con compromissione renale*).

Nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Nel trattamento e nella profilassi delle infezioni da *Herpes simplex*, in pazienti con funzionalità renale compromessa, la posologia orale raccomandata non dovrebbe causare un accumulo di aciclovir al di sopra dei livelli ritenuti accettabili per la somministrazione del farmaco per via endovenosa. Nella gestione delle infezioni da *Herpes simplex* nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

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

#### Modo di somministrazione

ZOVIRAX 400 mg/5 ml Sospensione orale non deve essere diluita. Agitare la sospensione orale prima dell'uso.

Per la somministrazione della dose da 100 mg (1,25 ml di sospensione orale) utilizzare il cucchiaino dosatore.

### 4.3 Controindicazioni

ZOVIRAX compresse e ZOVIRAX sospensione orale sono controindicati nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir, a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

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

### 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.

Il rischio di insufficienza renale è aumentato con l'uso di altri medicinali nefrotossici.

*Uso nei pazienti con compromissione renale e nei pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con compromissione renale (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 compromissione 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).

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

ZOVIRAX 200 mg compresse contiene lattosio, quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

- ZOVIRAX 400 mg/5 ml sospensione orale contiene para-idrossibenzoati: può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

ZOVIRAX 400 mg/5 ml sospensione orale contiene sorbitolo: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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. **Probenecid** e **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale. Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

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 e allattamento

##### Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici del trattamento 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.

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.

##### Fertilità

Vedere *Studi clinici* paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

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

La condizione clinica del paziente e il profilo degli eventi avversi di aciclovir deve essere tenuto in considerazione per quanto riguarda la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari. Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guida e di operare su macchinari. Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

## 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 ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

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

Raro: anafilassi

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

Comune: cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con 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, rash (inclusa fotosensibilità)

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

La rapida e diffusa perdita dei capelli è stata associata ad un'ampia gamma di patologie e all'assunzione di farmaci, pertanto la relazione di questa evenienza con la terapia con aciclovir è incerta.

Raro: angioedema

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

Raro: incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

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

Comune: affaticamento, 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:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>



## 4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni: aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello intestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti inattesi. Sovradosaggi accidentali e ripetuti di aciclovir per via orale, protrattisi per parecchi giorni, sono stati associati ad effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) e ad effetti neurologici (cefalea e stato confusionale).

Sovradosaggi di aciclovir per via endovenosa hanno determinato aumenti dei livelli sierici della creatinina, dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. Sono stati descritti effetti neurologici inclusi stato confusionale, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma, associati a sovradosaggio.

Trattamento: i pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce in maniera significativa alla eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ 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.

#### Meccanismo 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 *Epstein Barr* (EBV) e 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 e 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 (TK) 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

Aciclovir 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 di 4 micromolare (0,9 microgrammi/ml) negli adulti. Negli adulti, la  $C_{ssmax}$  media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 15 mg/kg è rispettivamente di 22,7 micromolare (5,1 microgrammi/ml), 43,6 micromolare (9,8 microgrammi/ml), 92 micromolare (20,7 microgrammi/ml) e 105 micromolare (23,6 microgrammi/ml). I corrispondenti livelli minimi di  $C_{ssmin}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 micromolare (0,5 microgrammi/ml), 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml), 10,2 micromolare (2,3 microgrammi/ml) e 8,8 micromolare (2,0 microgrammi/ml). Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di  $C_{ssmax}$  e  $C_{ssmin}$  quando al posto della dose di 250 mg/m<sup>2</sup> si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m<sup>2</sup> una dose di 10 mg/kg. 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  $C_{ssmax}$  è stata di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la  $C_{ssmin}$  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  $C_{max}$  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 aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale di aciclovir 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 somministrata recuperata nelle urine.

- Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Nei neonati fino a 3 mesi di età trattati con un dosaggio di 10 mg/kg somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

### Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media risultata essere di 19,5 ore. Durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è stata di 5,7 ore. I livelli plasmatici di aciclovir si riducono di circa il 60% durante la dialisi.

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età assieme ad una diminuzione della clearance della creatinina benché vi sia una lieve modifica dell'emivita plasmatica terminale.

Studi hanno dimostrato che non vi sono modificazioni evidenti nella farmacocinetica di aciclovir o di zidovudina quando entrambi vengono somministrati contemporaneamente in pazienti affetti da HIV.

### 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 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.

#### Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici ampiamente 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.

#### 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**

ZOVIRAX 200 mg Compresse:  
lattosio, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

ZOVIRAX 400 mg Compresse:  
cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

ZOVIRAX 800 mg Compresse:  
cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

ZOVIRAX 400 mg/5 ml sospensione orale:  
sorbitolo 70% (non cristallizzabile), glicerolo, cellulosa dispersibile, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, aroma di arancio 501.202 TEU, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse da 200 mg:	5 anni
Compresse da 400 mg:	5 anni

Compresse da 800 mg: 5 anni  
Sospensione orale: 3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Compresse: conservare in luogo asciutto.

Sospensione orale: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

ZOVIRAX 200 mg - Compresse, blister di PVC-Alluminio/Carta a prova di bambino da 25 compresse  
ZOVIRAX 400 mg - Compresse, blister di PVC-Alluminio/Carta a prova di bambino da 25 compresse  
ZOVIRAX 800 mg - Compresse, blister di PVC-Alluminio/Carta a prova di bambino da 35 compresse  
ZOVIRAX 400 mg/5 ml - Sospensione orale, flacone di vetro da 100 ml con cucchiaino dosatore a doppia testa.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Apertura e chiusura del flacone: per aprire, premere e contemporaneamente girare. Per chiudere, avvitare a fondo.

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

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

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – Verona

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

ZOVIRAX 200 mg Compresse:	A.I.C. 025298050
ZOVIRAX 400 mg Compresse:	A.I.C. 025298074
ZOVIRAX 800 mg Compresse:	A.I.C. 025298124
ZOVIRAX 400 mg/5 ml Sospensione orale:	A.I.C. 025298086

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

200 mg compresse: 27 Luglio 1987 / Febbraio 2009

400 mg compresse: 1 Marzo 1990 / Febbraio 2009

800 mg compresse: 22 Marzo 1993 / Febbraio 2009

Sospensione orale: 9 Marzo 1991 / Febbraio 2009

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZOVIRAX 5% Crema

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

Un grammo di crema contiene:

Principio attivo: aciclovir 50 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Crema per uso cutaneo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

ZOVIRAX crema é indicato nel trattamento delle infezioni cutanee da *Herpes simplex* quali: herpes genitalis primario o ricorrente ed herpes labialis.

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

ZOVIRAX crema deve essere applicato 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore.

ZOVIRAX crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più presto possibile preferibilmente durante le fasi più precoci (prodromi o eritema). Il trattamento può anche essere iniziato durante le fasi più tardive (papule o vescicole).

Il trattamento deve continuare per almeno 4 giorni per l'herpes labialis e per 5 giorni per l'herpes genitalis. Se non si é avuta guarigione, il trattamento può continuare fino ad un massimo di 10 giorni.

### **4.3 Controindicazioni**

ZOVIRAX crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al valaciclovir, al glicole propilenico o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ZOVIRAX crema.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Aciclovir crema non è raccomandato per l'uso oftalmico, né è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose della bocca o della vagina poiché potrebbe essere irritante.

Si deve porre particolare attenzione per evitare l'applicazione accidentale negli occhi.

Studi sull'animale indicano che l'applicazione di ZOVIRAX crema in vagina può provocare irritazione reversibile.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (pazienti con AIDS o pazienti con trapianto del midollo osseo) dovrebbe essere considerata la somministrazione di aciclovir nelle formulazioni orali. Si dovrebbe raccomandare che tali pazienti consultino il medico riguardo al trattamento di qualsiasi infezione.

L'eccipiente glicole propilenico può causare irritazioni cutanee e l'eccipiente alcol cetostearilico può causare reazioni locali della pelle (ad esempio dermatite da contatto).

L'uso specie se prolungato del prodotto può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione, ove ciò accada occorre interrompere il trattamento e consultare il medico curante.

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

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

##### Fertilità

Vedere *Studi clinici* nel paragrafo 5.2.

##### Gravidanza

Si deve considerare l'uso di aciclovir solo qualora i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti, tuttavia, l'esposizione sistemica ad aciclovir a seguito dell'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza dopo la commercializzazione, ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti 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 a livello sistemico di aciclovir nei test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti di tossicità embrionale o effetti teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

In una prova sperimentale nei ratti non compresa nei classici test di teratogenesi si sono osservate anomalie del feto dopo dosi sottocutanee

di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici nella madre. La rilevanza clinica di questi risultati è tuttavia incerta.

#### Allattamento

Dati limitati indicano che il farmaco si trova nel latte materno a seguito della somministrazione sistemica. Tuttavia la dose ricevuta da un lattante a seguito dell'impiego di aciclovir crema nella madre, dovrebbe essere insignificante.

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

Nessuno noto.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termine di frequenza: 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  $< 1/10.000$ .

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sull'impiego di aciclovir 3 % unguento oftalmico sono stati utilizzati i dati provenienti da tali studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare in maniera univoca quali eventi siano correlati alla somministrazione del farmaco e quali siano correlati alla malattia stessa. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per determinare la frequenza di quegli eventi rilevati dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

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

Non comune: Bruciore o dolore transitori dopo l'applicazione di aciclovir crema.

Moderata secchezza e desquamazione della pelle.

Prurito

Raro: Eritema. Dermatite da contatto dopo l'applicazione. Dove erano stati condotti test di sensibilità, veniva dimostrato che le sostanze che davano fenomeni di reattività erano i componenti della crema base piuttosto che l'aciclovir.

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

Molto raro: reazioni di ipersensibilità immediata che includono angioedema ed 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*

## 4.9 Sovradosaggio

Anche nel caso venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema da 10 g contenente 500 mg di aciclovir, non si dovrebbero attendere effetti indesiderati.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso topico.

Codice ATC: D06BB03

#### Meccanismo d'azione

L'aciclovir è un antivirale altamente attivo, *in vitro*, contro i virus Herpes simplex tipo 1 e 2 e Varicella Zoster. La tossicità per le cellule ospiti è scarsa. Una volta entrato nella cellula infettata dall'Herpes, l'aciclovir viene trasformato nel composto attivo: aciclovir trifosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla Timidina chinasi codificata dal virus. L'aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-polimerasi virale bloccando il proseguimento della sintesi del DNA-virale senza interferire con i normali processi cellulari.

#### Effetti farmacodinamici

Aciclovir crema ha ridotto in maniera significativa il tempo di guarigione degli episodi ( $p < 0,02$ ) e il tempo per la risoluzione del dolore ( $p < 0,03$ ) in confronto al placebo in due ampi studi clinici in doppio cieco, randomizzati, che hanno coinvolto 1.385 soggetti con herpes labiale ricorrente.

Complessivamente, circa il 60% dei pazienti ha iniziato il trattamento in una fase precoce delle lesioni (prodromi o eritema) e il 40% in una fase tardiva delle lesioni (papule o vescicole).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacologia hanno rilevato solo un assorbimento sistemico minimale di aciclovir a seguito di somministrazioni ripetute a livello topico di ZOVIRAX crema.

#### 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**

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

Aciclovir non si è dimostrato essere cancerogeno, in studi a lungo termine, nel ratto e nel topo.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 407, alcool cetostearilico, sodio laurilsolfato, vaselina bianca, paraffina liquida, Arlacel 165, dimeticone 20, glicole propilenico, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note 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, non refrigerare.

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

Tubo in alluminio da 10 g

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming 2 - Verona.

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

ZOVIRAX 5% Crema 10 g

A.I.C. 025298062

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

8 giugno 1985/Maggio 2005

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZOVIRAX 3% Unguento oftalmico

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

Un grammo di unguento oftalmico contiene:

Principio attivo:

Aciclovir 30 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Unguento oftalmico.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

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

Cheratiti da Herpes simplex.

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

*Adulti e bambini:* applicare l'unguento oftalmico (1 cm circa) nel sacco congiuntivale inferiore, 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore. La terapia deve continuare per almeno tre giorni dopo la guarigione.

##### **4.3 Controindicazioni**

Aciclovir unguento oftalmico è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti devono essere informati che può verificarsi un lieve bruciore transitorio dopo l'applicazione.

I pazienti devono evitare di indossare lenti a contatto durante l'uso di aciclovir unguento oftalmico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

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

##### Fertilità

Vedere *Studi clinici* nel paragrafo 5.2.

##### Gravidanza

Si deve considerare l'uso di aciclovir unguento oftalmico solo qualora i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza dopo la commercializzazione, ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti 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 a livello sistemico di aciclovir nei test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti di tossicità embrionale o effetti teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

In una prova sperimentale nei ratti non compresa nei classici test di teratogenesi si sono osservate anomalie del feto dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici nella madre. La rilevanza clinica di questi risultati é tuttavia incerta.

##### Allattamento

Dati limitati indicano che il farmaco si trova nel latte materno a seguito della somministrazione sistemica. Tuttavia la dose ricevuta da un lattante a seguito dell'impiego materno di aciclovir crema o unguento oftalmico, dovrebbe essere insignificante.

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

Gli unguenti oftalmici possono avere effetti sulla capacità visiva e pertanto si raccomanda cautela quando si guida o si utilizzano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termine di frequenza: 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  $< 1/10.000$ .

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sull'impiego di aciclovir 3 % unguento oftalmico sono stati utilizzati i dati provenienti da tali studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare in maniera univoca quali eventi siano correlati alla somministrazione del farmaco e quali siano correlati alla malattia stessa. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per determinare la frequenza di quegli eventi rilevati dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

##### ***Alterazioni del sistema immunitario***

Molto raro: reazioni di ipersensibilità immediata incluso angioedema ed orticaria

##### ***Disturbi oculari***

Molto comune: cheratopatia puntata superficiale

Tale reazione non ha comportato l'interruzione prematura della terapia ed è regredita senza apparenti sequele.

Comune: bruciore moderato e transitorio dell'occhio che si verifica subito dopo l'applicazione, congiuntivite

Raro: blefarite

##### ***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**

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un tubetto di unguento oftalmico (135 mg di aciclovir) non si dovrebbero attendere effetti indesiderati.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale Codice ATC: S01AD03.

### Meccanismo d'azione

L'aciclovir è un antivirale altamente attivo, in vitro, contro i virus Herpes simplex tipo 1 e 2 e Varicella Zoster. La tossicità per le cellule ospiti è scarsa. Una volta entrato nella cellula infettata dai virus erpetici, l'aciclovir viene trasformato nel composto attivo: aciclovir trifosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla timidina chinasi codificata dal virus. L'aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-polimerasi virale bloccando il proseguimento della sintesi del DNA virale senza interferire con i normali processi cellulari.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'aciclovir viene rapidamente assorbito dall'unguento oftalmico attraverso l'epitelio della cornea ed i tessuti superficiali dell'occhio, fino a raggiungere nell'umor acqueo concentrazioni tossiche per il virus.

Con le tecniche correnti non è possibile misurare concentrazioni ematiche di aciclovir dopo applicazioni topiche di ZOVIRAX unguento oftalmico, tuttavia tracce del farmaco possono essere dosate nelle urine anche se a livelli non significativi dal punto di vista terapeutico.

### 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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Vaselina bianca

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 25°C.

Il tubo di unguento non va più utilizzato dopo un mese dall'apertura.

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

Tubo da 4,5 g.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming 2 - Verona.

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

A.I.C. 025298047

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

8 giugno 1985/Maggio 2005

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

Agenzia Italiana del Farmaco