

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOVIRAXLABIALE 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di crema contiene:

Principio attivo: Aciclovir 50 mg

Eccipienti con effetti noti: alcool cetostearilico, sodio lauril solfato, glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ZOVIRAXLABIALE 5% crema è indicato nel trattamento delle infezioni da virus herpes simplex delle labbra (*herpes labialis* ricorrente) negli adulti e negli adolescenti (di età superiore ai 12 anni).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso topico.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

ZOVIRAXLABIALE 5% crema deve essere applicato 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore omettendo l'applicazione notturna.

ZOVIRAXLABIALE 5% crema deve essere applicato il più precocemente possibile, preferibilmente durante le fasi più precoci (prodromi o eritema). Comunque, il trattamento può essere iniziato anche nelle fasi successive (papule o vescicole).

Il trattamento deve continuare per almeno 4 giorni. Se non si è avuta guarigione, il trattamento può continuare fino ad un massimo di 10 giorni. Se dopo 10 giorni le lesioni sono ancora presenti è consigliabile che i pazienti consultino il medico.

I pazienti devono lavare le mani prima e dopo l'applicazione della crema ed evitare di sfregare inutilmente le lesioni o di toccarle con un asciugamano al fine di evitare il peggioramento o la trasmissione dell'infezione.

Bambini di età inferiore ai 12 anni

La sicurezza e l'efficacia di ZOVIRAXLABIALE non sono state studiate in pazienti con età inferiore ai 12 anni.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Aciclovir viene eliminato principalmente per via renale, ma l'assorbimento sistemico di aciclovir dopo applicazione topica è trascurabile. Di conseguenza, non è richiesta alcuna modifica della dose in pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere *Proprietà farmacocinetiche*).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al valaciclovir, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Bambini di età inferiore a 12 anni.

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

ZOVIRAXLABIALE 5% crema deve essere impiegato solamente per l'herpes labiale presente sulla bocca. Non è raccomandata l'applicazione sulle membrane mucose come quelle della bocca, degli occhi e non deve essere usato nel trattamento dell'herpes genitale. Si deve porre particolare attenzione per evitare l'applicazione accidentale negli occhi.

Si raccomanda che le persone con forme particolarmente gravi di herpes labiale ricorrente consultino il medico.

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.

Si raccomanda che coloro che soffrono di herpes labiale evitino la trasmissione del virus in particolar modo quando sono presenti le lesioni attive (per esempio lavandosi le mani prima e dopo l'applicazione della crema, vedere *Posologia e modo di somministrazione*).

Non è raccomandato l'uso di ZOVIRAXLABIALE 5% crema nei pazienti immunocompromessi. Si raccomanda che tali pazienti consultino il medico riguardo al trattamento di qualsiasi infezione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ZOVIRAXLABIALE 5% crema contiene propilene glicole, alcool cetostearilico, sodio lauril solfato.

Questo medicinale contiene 200 mg di propilene glicole per dose equivalente a 400 mg/g.

Questo medicinale contiene alcool cetostearilico. Può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto).

Questo medicinale contiene 3,75 mg di sodio lauril solfato per dose equivalente a 7,5 mg/g. Sodio lauril solfato può causare irritazione della pelle (sensazione di pizzicore o bruciore) o intensificare le reazioni sulla pelle causate da altri medicinali quando applicati sulla stessa area.

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

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di aciclovir in formulazione orale o i.v. per infusione sulla fertilità nella donna.

In uno studio su 20 pazienti maschi con normale conta spermatica, aciclovir somministrato per via orale a dosi fino a 1 grammo al giorno fino a 6 mesi non ha dimostrato di avere effetto sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Gravidanza

Si dovrebbe considerare l'uso di ZOVIRAXLABIALE 5% crema solo qualora i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti. Comunque, 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.

L'esposizione sistemica ad aciclovir a seguito dell'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

Allattamento

Sebbene alcuni dati indichino che aciclovir passa nel latte materno a seguito della somministrazione sistemica, la dose che assume un lattante a seguito dell'impiego nella madre di ZOVIRAXLABIALE 5% crema, dovrebbe essere insignificante.

In gravidanza e nell'allattamento ZOVIRAXLABIALE 5% crema deve essere usato solo dopo aver consultato il medico e aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel singolo caso.

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

È improbabile che ZOVIRAXLABIALE 5% crema produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati per ZOVIRAXLABIALE 5% crema, sono elencati secondo la seguente convenzione sulla frequenza di comparsa: molto comune: $\geq 1/10$, comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comune: $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, raro: $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$, molto raro: $< 1/10000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:

- bruciore o dolore transitori dopo applicazione di ZOVIRAXLABIALE 5% crema
- moderata secchezza o desquamazione della pelle
- prurito.

Raro:

- eritema
- dermatite da contatto a seguito dell'applicazione. Dove sono stati condotti test di sensibilità, è stato 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:

- ipersensibilità immediata che include 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

ZOVIRAXLABIALE 5% crema è un preparato per uso topico.

Anche qualora l'intero contenuto di una confezione di crema da 2 g di ZOVIRAXLABIALE 5% crema venga ingerito o applicato localmente, non si dovrebbero attendere effetti indesiderati. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve consultare il medico.

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 (HSV) tipo 1 e 2. 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Aciclovir crema è stata confrontata con il placebo in due studi clinici multicentrici in doppio cieco, randomizzati, che hanno coinvolto 1.385 soggetti con herpes labiale ricorrente trattati per più di 4 giorni.

Sulla base dei dati aggregati dei due studi, il tempo medio intercorso dall'inizio del trattamento valutato dal clinico alla guarigione (durata dell'episodio) è stato di 4,6 giorni con aciclovir crema e 5.0 giorni utilizzando il placebo ($p < 0.001$).

La durata mediana dell'episodio valutata dal clinico è stata di 4.0 giorni con aciclovir crema (25° percentile=3.0 giorni, 75° percentile=6.0 giorni) e 4.3 giorni utilizzando il placebo (25° percentile=3.1 giorni, 75° percentile=6.6 giorni), con un corrispondente rischio relativo (HR) di 1.22 ($p < 0.001$).

La durata mediana del dolore valutata dai pazienti è stata di 2.9 giorni con aciclovir crema e 3.0 giorni utilizzando il placebo, con un corrispondente rischio relativo (HR) di 1.21 ($p < 0.001$). Complessivamente, circa il 60% dei soggetti 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).

L'inizio del trattamento in fase precoce ha portato ad una riduzione della durata mediana dell'episodio (HR=1.16, $p=0.034$) e della durata mediana del dolore (HR=1.20, $p=0.008$) con l'uso di aciclovir crema rispetto al placebo. Analogamente, l'inizio del trattamento in fase tardiva ha portato ad una riduzione della durata mediana dell'episodio (HR=1.38, $p < 0.001$) e della durata mediana del dolore (HR=1.23, $p=0.016$) con aciclovir crema rispetto al placebo.

Nei soggetti che hanno cominciato il trattamento prima dello sviluppo delle vescicole, la percentuale di chi non ha sviluppato vescicole è stata simile in entrambi i gruppi (30% nel gruppo trattato con aciclovir crema vs. 28% nel gruppo placebo), con un corrispondente odds ratio di 1.1 ($p=0.372$).

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 ZOVIRAXLABIALE 5% crema.

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 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 notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti dell'aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità.

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.

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.

6.3. Periodo di validità

Tubo: 3 anni

Flacone erogatore: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non refrigerare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio da 2 g.

Flacone in polipropilene con erogatore da 2 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Viale dell'Agricoltura, 7 – 37135 Verona

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tubo da 2 g: AIC 037868015

Flacone erogatore da 2 g: AIC 037868027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 Luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO