

"RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/SCHEDA TECNICA PER L'INFORMAZIONE SCIENTIFICA"

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE: ALOVIR Crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

Principio attivo:

Aciclovir	g	5,00
-----------	---	------

Eccipienti:

Polossamero 407	g	1,00
Alcool cetostearilico	g	6,75
Sodio laurilsolfato	g	0,75
Vaselina bianca	g	12,50
Paraffina liquida	g	5,00
Glicol propilenico	g	40,00
Acqua depurata q.b.a	g	100

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso topico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alovir crema è 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

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

Alovir crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più precocemente possibile dopo l'inizio dell'infezione.

E' particolarmente importante iniziare il trattamento di episodi ricorrenti durante la fase dei prodromi o al primo apparire delle lesioni.

Il trattamento deve continuare per almeno 5 giorni e fino ad un massimo di 10 se non si è avuta guarigione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'Aciclovir o al glicol propilenico.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

Il prodotto non è per uso oftalmico né è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose della bocca o della vagina.

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

Tenere fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il probenecid aumenta l'emivita media e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche dell'Aciclovir somministrato per via sistemica. L'esperienza clinica non ha rivelato interazioni con altri farmaci.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poichè non esistono dati clinici circa gli effetti di Alovir crema in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere utilizzato soltanto in caso di assoluta necessità sotto il diretto controllo del medico.

In una prova sperimentale 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.

Non sono disponibili dati circa i livelli di Aciclovir che potrebbero ritrovarsi nel latte materno dopo applicazione di Alovir crema durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono noti gli effetti negativi di Alovir sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Possono talvolta aversi, subito dopo l'applicazione della crema, bruciore o dolori transitori. Eritema o moderata secchezza e desquamazione della pelle sono stati osservati in una piccola percentuale di casi.

4.9 Sovradosaggio

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema non si dovrebbero attendere effetti indesiderabili dato che dosi singole di 600 mg e dosi giornaliere fino a 3600 mg sono state somministrate per via orale senza che si riscontrassero effetti collaterali. Dosi singole endovena fino a 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza effetti collaterali. L'aciclovir è dializzabile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ (orale) nel topo è > 10.000 mg/kg, nel ratto è > 20.000 mg/kg. Mutagenicità: 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. Inoltre i risultati di studi sull'animale indicano che esso non è teratogeno o cancerogeno, né ha effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Polossamero 407, alcool cetostearilico, sodio laurilsolfato, vaselina bianca, paraffina liquida, glicol propilenico, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e prezzo

Tubo in alluminio da 10 g - € 10,28

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedere punto 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmaceutici Caber S.p.A. – Viale Città d'Europa n. 681 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Codice n°: 028402030

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27.04.1996 / 19.05.1998 / 18.05.2003

10. TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 9 OTTOBRE 1990, N. 309

Nessuna.

11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

"RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/SCHEDA TECNICA PER L'INFORMAZIONE SCIENTIFICA"

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE:

ALOVIR

"400 mg compresse" 25 compresse

"800 mg compresse" 35 compresse

J05AB01

Aciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alovir 400

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Aciclovir	mg	400,0
-----------	----	-------

Eccipienti:

Cellulosa microcristallina	mg	62,6
Glicollato di amido e sodio	mg	20,0
Polivinilpirrolidone	mg	12,5
Ossido di ferro rosso (E172)	mg	0,4
Magnesio stearato	mg	4,0

Alovir 800

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Aciclovir	mg	800,0
-----------	----	-------

Eccipienti:

Cellulosa microcristallina	mg	126,6
Glicollato di amido e sodio	mg	40,0
Polivinilpirrolidone	mg	25,0
Carminio d'Indaco (E132)	mg	0,4
Magnesio stearato	mg	8,0

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alovir è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da Herpes Simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitales primario e recidivante.
- per la soppressione delle recidive da Herpes Simplex nei pazienti con normale funzione immunitaria.

- per la profilassi delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti con funzione immunitaria compromessa.
- 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 un 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 Alovir. 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 un 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

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 nei bambini immunocompromessi, e in quelli di età superiore a 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i 2 anni il dosaggio è ridotto della metà.

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 aciclovir 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 aciclovir 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 formulazioni per via orale di Alovir sono controindicate nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir o a qualunque componente delle formulazioni.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza dal farmaco. Tenere lontano dalla portata dei bambini.

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'aciclovir. Altri farmaci che interferiscono sulla funzionalità renale potrebbero modificare la farmacocinetica dell'aciclovir. Tuttavia, nella pratica clinica, non si sono osservate altre interazioni con l'aciclovir.

4.6 Gravidanza e l'allattamento

Poiché i dati clinici circa la somministrazione in gravidanza sono limitati, durante tale periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in casi di assoluta necessità sotto il diretto controllo medico. La somministrazione per via sistemica di aciclovir nel coniglio, nel topo o nel ratto non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni. In una prova sperimentale non compresa nei classici tests di teratogenesi si sono osservate normalità del feto dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta. A seguito della somministrazione, per via orale, di 200 mg, 4 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, va evitato l'uso di Alovir durante l'allattamento.

Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi notevolmente superiori a quelli terapeutici.

Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti dell'aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. L'aciclovir 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 di Alovir sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In alcuni pazienti, dopo somministrazione di aciclovir per via orale, si sono manifestati dei rash cutanei, prontamente scomparsi con l'interruzione della terapia. A carico dell'apparato gastro-enterico sono stati segnalati sintomi come nausea, vomito, diarrea e dolorabilità addominale.

Si sono occasionalmente osservate reazioni neurologiche reversibili, in particolare vertigini, stato confusionale, allucinazioni e sopore, generalmente in pazienti con insufficienza renale od altri fattori predisponenti.

Sempre occasionalmente si è osservata una più rapida e diffusa caduta dei capelli. Poiché quest'ultima è stata associata ad un'ampia gamma di patologie e con l'assunzione di vari farmaci, la relazione con l'aciclovir è incerta.

Raramente, dopo assunzione di aciclovir per via orale, si è osservato un modesto e transitorio innalzamento dei valori ematici della bilirubina e degli enzimi epatici. Sono stati segnalati inoltre moderati aumenti dell'urea e della creatinina, lievi abbassamenti degli indici ematologici, cefalea ed astenia.

4.9 Sovradosaggio

L'aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello intestinale. E' perciò improbabile che si abbiano effetti tossici gravi anche nella eventualità che 5 g di aciclovir vengano ingeriti in una sola volta. Non sono disponibili dati sulle eventuali conseguenze della ingestione di dosi maggiori. Dosi singole endovena fino a 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza effetti collaterali.

Trattamento

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, *in vitro* ed *in vivo*, nei confronti dei virus erpetici umani, comprendendo il Virus Herpes Simplex (HSV) di tipo 1 e 2 e il Virus Varicella Zoster (VZV). In colture cellulari, l'aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2. L'attività inibitoria dell'aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2, è altamente selettiva. L'enzima Timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale converte l'aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari.

L'aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento catenario di quest'ultimo. Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi possono associarsi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento continuo con aciclovir.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'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 uMol (0,7 ug/ml) e la concentrazione minima (C_{SSmin}) è di 1,8 uMol (0,4 ug/ml).

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

Dagli studi con aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta imm modificata per via renale. La clearance renale dell'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 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 nella emivita plasmatica terminale.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita media dell'aciclovir 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'aciclovir non comporta rischi genetici per l'uomo. In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'aciclovir non è risultato cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Alovir 400: cellulosa microcristallina, glicollato di amido e sodio, polivinilpirrolidone, ossido di ferro rosso (E172), magnesio stearato.

Alovir 800: cellulosa microcristallina, glicollato di amido e sodio, polivinilpirrolidone, carminio d'Indaco (E132), magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Compresse da 400 mg: nessuna.

Compresse da 800 mg: conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e prezzo

Alovir 400, blister da 25 compresse. € 11,55

Alovir 800, blister da 35 compresse. € 31,55

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedere punto 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmaceutici Caber S.p.A. - Viale Città d'Europa n. 681 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alovir 400 - A.I.C. n° 028402016

Alovir 800 - A.I.C. n° 028402055

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27.04.1993 / 19.05.1998 / 18.05.2003

10. TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 9 OTTOBRE 1990, N. 309

Nessuna.

11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Agenzia Italiana del Farmaco