

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINAFID 400 mg compresse
SINAFID 800 mg compresse
SINAFID 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SINAFID 400 mg Compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: Aciclovir 400 mg

SINAFID 800 mg Compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: Aciclovir 800 mg

SINAFID 5% crema
1 g di crema contiene:
Principio attivo: Aciclovir 50 mg
Eccipienti: para-idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, crema

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

SINAFID compresse è indicato per il trattamento della varicella e dell'Herpes Zoster.
SINAFID crema è indicato per il trattamento delle infezioni cutanee da Herpes Simplex quali: herpes genitalis primario o ricorrente ed herpes labialis.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

SINAFID compresse

Adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes Zoster e della varicella

800 mg (1 compressa) 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 iniettabile 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 della varicella nei bambini di età superiore ai 6 anni, il dosaggio è di 800 mg (1 compressa) 4 volte al giorno; in quelli di età compresa fra 2-6 anni il dosaggio è di 400 mg in compresse 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 od il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini con normale funzione immunitaria.

Per il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini con funzione immunitaria compromessa andrà presa in considerazione l'opportunità di impiegare una formulazione di aciclovir iniettabile per via endovenosa.

Anziani

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

Nei pazienti che assumono alte dosi di Aciclovir per via orale, deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Pazienti con insufficienza renale

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

Nel trattamento della varicella e dell'Herpes Zoster, si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg (1 compressa), 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 (1 compressa) 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).

SINAFID Crema

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

SINAFID in 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 5 giorni e fino ad un massimo di 10 se non si è avuta guarigione.

4.3 Controindicazioni

SINAFID compresse è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir e a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Crema:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

SINAFID compresse

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). 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 insufficienza 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 4.8 Effetti indesiderati). 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 (vedere sezione 5.1).

Stato di idratazione: accertarsi che sia mantenuta una adeguata idratazione nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale.

SINAFID Crema

Il prodotto non è per uso oftalmico, né è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose come quelle della bocca, dell'occhio o della vagina, dato che può provocare irritazione.

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

L'eccipiente glicole propilenico può causare irritazioni cutanee.

Studi sull'animale indicano che l'applicazione di Aciclovir in 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.

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

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.

Il metile paradirossibenzoato contenuto nella crema può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Compresse

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Il probenecid e la 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.

Crema

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. L'Aciclovir in compresse non ha dimostrato di aver effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo (vedere sezione 5.3).

Gravidanza

Compresse

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, quando 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 anomalie alla nascita tra i soggetti esposti a 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.

Crema

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

Allattamento

Compresse

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 SINAFID durante l'allattamento.

Crema

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 SINAFID crema nella madre, dovrebbe essere insignificante.

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

Compresse

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

SINAFID Compresse

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

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

- Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi

- Disturbi psichiatrici e 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 sezione 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.

SINAFID crema

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termine di frequenza: molto comune > 1/10, comune > 1/100 e < 1/10, non comune > 1/1.000 e < 1/100, raro > 1/10.000 e < 1/1.000, molto raro < 1/10.000.

Dati da trial clinici sono stati usati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante i trial clinici con aciclovir 3% unguento oftalmico. Data la natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare univocamente quali eventi erano correlati con la somministrazione del farmaco e quali erano correlati alla malattia. I dati di segnalazione spontanea sono stati usati come base per assegnare la frequenza per quegli eventi osservati nel post-marketing.

- *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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio (vedi anche Effetti indesiderati)

SINAFID compresse

Sintomi e segni

L'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 aumenta in maniera significativa l'eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata una opzione nella gestione del sovradosaggio del farmaco.

SINAFID crema

Anche nel caso che 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

SINAFID compresse

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico ad azione diretta – Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC: J05AB01

SINAFID crema

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso topico.

Codice ATC: D06BB03

Meccanismo d'azione

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), il virus Epstein Barr (EBV) e il citomegalovirus (CMV).

In colture cellulari, l'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 dell'Aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2, VZV, EBV e CMV 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 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 continuo 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.

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).

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

L'Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" ($C_{ss,max}$), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e la concentrazione minima ($C_{ss,min}$), è di 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la $C_{ss,max}$ è, rispettivamente, di 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) e di 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) e la $C_{ss,min}$ è, rispettivamente, di 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) e di 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$) negli adulti.

Negli adulti, la $C_{ss,max}$ media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg è, rispettivamente di 22,7 μMol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μMol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) e 92 μMol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). I corrispondenti livelli di $C_{ss,min}$ dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 μMol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e 10,2 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di $C_{ss,max}$ e $C_{ss,min}$ quando al posto della dose di 250 mg/m² si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m² 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 $C_{ss,max}$ è stata di 61,2 μMol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) e la $C_{ss,min}$ è stata di 10,1 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

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

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%.

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, in seguito a somministrazione di aciclovir per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco è 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 particolari

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% durante la dialisi.

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.

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

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.

Cancerogenesi

In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'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

SINAFID 400 mg compresse

E460 Cellulosa microcristallina; Glicolato di amido e sodio; E1201povidone; E572 Magnesio stearato.

SINAFID 800 mg compresse

E460 Cellulosa microcristallina; Glicolato di amido e sodio; E1201 povidone; E572 Magnesio stearato.

SINAFID 5% Crema

Tefose 1500, Glicerolo, Acido stearico, Paraffina liquida, Metile para-idrossibenzoato, Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

SINAFID compresse da 400 mg: 5 anni

SINAFID compresse da 800 mg: 5 anni

SINAFID crema 5%: 3 anni.

Il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi dalla prima apertura del tubo. Trascorso tale termine il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

SINAFID compresse: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione . .

SINAFID crema : non conservare a temperatura superiore a 25 °C, non refrigerare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SINAFID 400 mg compresse: astuccio da 25 compresse in blister di alluminio/PVC

SINAFID 800 mg compresse: astuccio da 35 compresse in blister di alluminio/PVC

SINAFID 5% crema: tubo di alluminio da 10 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FIDIA Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica, 3/A – 35031 ABANO TERME (PD)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SINAFID 400 mg compresse: **25 compresse** AIC 037290018

SINAFID 800 mg compresse: **25 compresse** AIC 037290020

SINAFID 5% crema – tubo da 10 g: AIC 037290044

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

SINAFID 400 mg compresse: 23/11/2009

SINAFID 800 mg compresse: 23/11/2009

SINAFID 5% crema – tubo da 10 g: 23/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del