

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Dorom 400 mg compresse
Aciclovir Dorom 800 mg compresse
Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aciclovir Dorom 400 mg compresse

Una compressa contiene: aciclovir 400 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Aciclovir Dorom 800 mg compresse

Una compressa contiene: aciclovir 800 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale

100 ml di sospensione orale contengono: aciclovir 8 g.
Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Aciclovir Dorom 400 mg compresse

Compresse rotonde, bianche.

Aciclovir Dorom 800 mg compresse

Compresse di forma oblunga, bianche e con linea d'incisione. La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Sospensione orale.

Sospensione fluida, dall'aspetto bianco lattiginoso, omogeneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Dorom 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: 200 mg (pari a 2,5 ml di sospensione orale) 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 esempio dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg in compresse o 5 ml di sospensione orale o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione dell'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: 200 mg (pari a 2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore. Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg in compresse o 5 ml di 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 Aciclovir Dorom. 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 (pari a 2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad esempio dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg in compresse o 5 ml di sospensione orale o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione dell'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 in compresse 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 esempio dopo un trapianto di midollo osseo) o nei pazienti con un 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 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i 2 anni il dosaggio è ridotto della metà. Fanno eccezione le gravi infezioni da HSV negli immunocompromessi, per i quali Aciclovir Dorom non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Per il trattamento delle infezioni neonatali da HSV si raccomanda la somministrazione di aciclovir soluzione per infusione (in commercio sono disponibili formulazioni adatte a questi casi). Per il trattamento della varicella, nei bambini di età superiore ai 6 anni il dosaggio è di 800 mg in compresse o 10 ml di sospensione orale 4 volte al giorno; in quelli di età compresa fra 2 e 6 anni il dosaggio è di 400 mg in compresse o 5 ml di sospensione orale 4 volte al giorno; in quelli di età inferiore ai 2 anni la posologia consigliata è di 200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno. La somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg al giorno) 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 immunocompetenti. Per il trattamento dell'Herpes zoster nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

Dosaggio nei pazienti anziani

Nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione. Nell'anziano si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di

conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere di seguito “Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale”).

Dosaggio nei pazienti con insufficienza 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 ridotta funzionalità renale la posologia orale raccomandata non deve 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 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 delle infezioni della varicella e dell'herpes zoster si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg in compresse o 10 ml di sospensione 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 in compresse o 10 ml di sospensione 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).

Modo di somministrazione

Sospensione orale:

Agitare la sospensione orale prima dell'uso.

4.3 Controindicazioni

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

Aciclovir Dorom è 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 compromissione renale è aumentato dall'utilizzo di altri farmaci nefrotossici.

Uso nei pazienti con insufficienza renale o nei pazienti anziani:

aciclovir viene eliminato dalla clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza 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, sia 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 paragrafo 4.8). Cicli di trattamento 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)

Aciclovir Dorom compresse contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio- galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Aciclovir Dorom sospensione orale contiene:

- 3,24 g di sorbitolo per dose da 10 mL. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale. Per dosi superiori ai 22 mL, può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo;
- metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Aciclovir Dorom sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 10 mL, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Aciclovir viene eliminato principalmente in forma inalterata nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi farmaco somministrato in concomitanza che competa con questo meccanismo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. **Probenecid** e **cimetidina** aumentano l'AUC di aciclovir attraverso questo meccanismo e diminuiscono la clearance renale di aciclovir. Analogamente, sono stati dimostrati aumenti delle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo di **micofenolato mofetile**, un immunosoppressore utilizzato nei pazienti trapiantati, quando i farmaci vengono somministrati in concomitanza. Tuttavia, non è necessario alcun adeguamento della dose a causa dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Uno studio sperimentale su cinque soggetti di sesso maschile indica che la terapia concomitante con aciclovir aumenta di circa il 50% l'AUC della teofillina somministrata. Si raccomanda di misurare le concentrazioni plasmatiche di teofillina durante la terapia concomitante con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Vedere studi clinici paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

Non sono disponibili dati relativi alla fertilità della donna. Aciclovir non ha dimostrato di aver effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo se i benefici potenziali superano la possibilità di rischi non noti.

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 incremento del numero di anomalie congenite nei soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale, e le anomalie congenite osservate non hanno rivelato caratteri di unicità o concordanza tali da suggerire una possibile causa comune per la loro insorgenza.

La somministrazione sistemica di aciclovir in test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

In una prova sperimentale non compresa nei test standard condotta sui ratti, sono state osservate anomalie fetali ma solo in seguito a dosi sottocutanee talmente elevate da indurre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi dati è incerta.

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.

Allattamento

Dopo la somministrazione per via orale, di 200 mg di aciclovir cinque volte al giorno, aciclovir è stato rilevato nel latte materno a concentrazioni pari a 0,6 - 4,1 volte i livelli plasmatici corrispondenti. Questi livelli espongono potenzialmente i lattanti a dosi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Si consiglia pertanto cautela qualora aciclovir debba essere somministrato a una donna che sta allattando.

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

Occorre tener conto dello stato clinico del paziente e del profilo di eventi avversi di aciclovir quando si considera la capacità dei pazienti di condurre veicoli o usare macchinari.

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di aciclovir sulla capacità di condurre veicoli o di usare macchinari. Inoltre effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state stimate le categorie di frequenza associate agli eventi avversi sottostanti. Per la maggior parte degli eventi, non erano disponibili dati adeguati per la valutazione dell'incidenza. Inoltre, gli eventi avversi possono variare in base alla loro incidenza a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata usata la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione anafilattica.

Disturbi psichiatrici*

Molto raro: agitazione, stato confusionale, allucinazione, sintomo psicotico.

*Gli eventi di cui sopra sono generalmente reversibili e vengono normalmente segnalati nei pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiro.

Molto raro: tremore, atassia, disartria, crisi convulsiva, sonnolenza, encefalopatia, coma.

*Gli eventi di cui sopra sono generalmente reversibili e vengono normalmente segnalati nei 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, dolore addominale.

Patologie epatobiliari

Raro: bilirubina ematica aumentata ed enzima epatico aumentato

Molto raro: epatite, itterizia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea (inclusa reazione di fotosensibilità).

Non comune: orticaria, alopecia.

Una rapida e diffusa perdita di capelli è stata associata a un'ampia varietà di processi patologici e medicinali; il rapporto dell'evento con la terapia a base di aciclovir è incerto.

Raro: angioedema.

Patologie renali e urinarie

Raro: azotemia e creatinina ematica aumentata.

Molto raro: lesione traumatica renale acuta, dolore renale.

Il dolore renale può essere associato a insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza, piressia.

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 viene solo parzialmente assorbito nel tratto gastrointestinale. Alcuni pazienti hanno ingerito sovradosaggi fino a 20 g di aciclovir in un'unica somministrazione, senza manifestare effetti tossici. Sovradosaggi accidentali ripetuti di aciclovir per via orale in diversi giorni sono stati associati a effetti gastrointestinali (come nausea e vomito) ed 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 tenuti sotto stretta osservazione per verificare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi aumenta significativamente l'eliminazione di aciclovir dal sangue e pertanto può essere considerata un'opzione terapeutica 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 transcriptasi inversa, codice ATC: J05AB01.

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, 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, 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, HSV-2, VZV, EBV e CMV è altamente selettiva. L'enzima timidina-chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'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 l'aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in difosfato e trifosfato ad opera di enzimi cellulari. L'aciclovir trifosfato 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

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 circa 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 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 minimi 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 $\mu\text{g/ml}$). 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 imm modificata 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 l'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

Aciclovir Dorom compresse: lattosio monoidrato, amido di mais, crospovidone, magnesio stearato.

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale: sorbitolo liquido non cristallizzabile, glicerolo, cellulosa dispersibile, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, aroma arancio, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Aciclovir Dorom compresse: 3 anni.

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Aciclovir Dorom compresse

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aciclovir Dorom 400 mg compresse: 25 compresse in blister di AL/PVDC/PVC.

Aciclovir Dorom 800 mg compresse: 35 compresse in blister di AL/PVDC/PVC.

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale: flacone di vetro da 100 ml con bicchiere dosatore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

Aciclovir Dorom 400 mg compresse, 25 compresse	A.I.C. n. 028467037
Aciclovir Dorom 800 mg compresse, 35 compresse	A.I.C. n. 028467064
Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale 100 ml	A.I.C. n. 028467049

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aciclovir Dorom 400 mg compresse

Data della prima autorizzazione: 01 Aprile 1993

Data del rinnovo più recente: 01 Aprile 2008

Aciclovir Dorom 800 mg compresse

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 1996

Data del rinnovo più recente: 01 Aprile 2008

Aciclovir Dorom 400 mg/5 ml sospensione orale

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 1996

Data del rinnovo più recente: 01 Aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Dorom 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema al 5% contengono:
principio attivo: aciclovir 5 g.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato, metile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema bianca.

Uso topico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Dorom crema è indicata nel trattamento delle infezioni cutanee da Herpes simplex quali: Herpes genitalis primario o ricorrente ed Herpes labialis.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aciclovir Dorom crema deve essere applicata 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore.

Aciclovir Dorom crema deve essere applicata sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno

sviluppandosi il più precocemente possibile dopo l'inizio dell'infezione. È particolarmente importante iniziare il trattamento di episodi ricorrenti durante la fase dei prodromi o al primo apparire delle lesioni.

Il trattamento può anche essere iniziato durante la 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 è avuta guarigione, il trattamento può continuare fino ad un massimo di 10 giorni.

4.3 Controindicazioni

Aciclovir Dorom 5% crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aciclovir Dorom 5% crema non è raccomandato per l'applicazione sulle membrane mucose, come nella bocca, negli occhi o nella vagina, in quanto può essere irritante.

Prestare particolare attenzione ad evitare l'introduzione accidentale nell'occhio.

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. pazienti con AIDS o trapiantati di midollo osseo), occorre prendere in considerazione la somministrazione di aciclovir per via orale. Questi pazienti devono essere incoraggiati a consultare un medico in merito al trattamento di qualsiasi infezione.

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

Non sono stati segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

Aciclovir Dorom contiene metile paraidrossibenzoato, metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo se i benefici potenziali superano la possibilità di rischi non noti, tuttavia l'esposizione sistemica ad aciclovir dovuta all'applicazione topica di Aciclovir Dorom 5% crema è molto bassa.

Uno studio registrativo post-marketing sulla gravidanza con aciclovir ha documentato gli esiti della gravidanza nelle donne esposte a qualsiasi formulazione di aciclovir. Le conclusioni dei dati registrativi non hanno evidenziato un incremento del numero di anomalie congenite nei soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale, e le anomalie congenite osservate non hanno rivelato caratteri di unicità o concordanza tali da suggerire una possibile causa comune per la loro insorgenza.

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

In un test non standard nei ratti, sono state osservate anomalie fetali ma solo in seguito a dosi sottocutanee talmente elevate da indurre una tossicità materna. La rilevanza clinica di questi rilievi è incerta.

Allattamento

Dati limitati sugli esseri umani dimostrano che il farmaco passa nel latte materno dopo la somministrazione sistemica. Tuttavia, la dose ricevuta dal lattante dopo l'uso da parte della madre di Aciclovir Dorom 5% crema dovrebbe essere insignificante.

Fertilità

I risultati di studi sull'animale indicano che Aciclovir crema non ha effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5).

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

Aciclovir Dorom crema non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata usata la convenzione seguente: molto comune $\geq 1/10$, comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Sono stati usati i dati di sperimentazioni cliniche per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante le sperimentazioni con aciclovir unguento oftalmico al 3%. Data la natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare inequivocabilmente quali eventi fossero correlati alla somministrazione del farmaco e quali alla malattia. I dati delle segnalazioni spontanee sono stati usati come base per l'assegnazione della frequenza agli eventi osservati dopo l'immissione in commercio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: bruciore o dolore transitorio dopo l'applicazione di aciclovir crema. Cute secca o esfoliazione cutanea. Prurito.

Raro: eritema. Dermatite da contatto dopo l'applicazione. Laddove sono stati condotti test di sensibilità, molto spesso le sostanze reattive sono risultate essere i componenti della crema piuttosto che aciclovir.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità di tipo I 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>
avversa.

4.9 Sovradosaggio

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un tubo contenente 500 mg di aciclovir (crema), non si prevedono 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 aciclovir in crema.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} (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* e *in vivo* hanno dimostrato che il prodotto 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.

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

Tefose 1500, glicerolo, paraffina liquida, acido stearico, metile paraidrossibenzoato, metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo deformabile in alluminio, rivestito internamente con resine epossidiche.

1 tubo contenente 10 g di crema al 5%.

1 tubo contenente 3 g di crema al 5%.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

1 tubo contenente 10 g di crema al 5% A.I.C. n. 028467025
1 tubo contenente 3 g di crema al 5% A.I.C. n. 028467076

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aciclovir Dorom 5% crema - tubo da 10 g
Data della prima autorizzazione: 01 Aprile 1993
Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2008

Aciclovir Dorom 5% crema - tubo da 3 g
Data della prima autorizzazione: 08 Aprile 2002
Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco