

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR RATIOPHARM 400 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: Aciclovir 400 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ACICLOVIR RATIOPHARM 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

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 esser valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

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

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

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 ACICLOVIR RATIOPHARM. 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 di aciclovir per via endovenosa.

La durata della profilassi va considerata in relazione con quella del periodo di rischio.

Trattamento dell'Herpes zoster e della Varicella

800 mg 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto di midollo osseo) o nei pazienti con diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione, infatti il trattamento ottiene risultati migliori se instaurato all'apparire delle prime lesioni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi nei bambini di età 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 le quali ACICLOVIR RATIOPHARM non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Per il trattamento della varicella nei bambini di età superiore ai 6 anni il dosaggio è di 800 mg 4 volte al giorno; in quelli di età compresa fra 2 e 6 anni il dosaggio è di 400 mg 4 volte al giorno. ACICLOVIR RATIOPHARM non va somministrato nei bambini di età inferiore ai due anni non essendo stata stabilita l'efficacia e la sicurezza di impiego in questa fascia di età. Per i bambini di età inferiore ai due anni sono disponibili altri prodotti che possono contenere una dose più appropriata di aciclovir. La somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg) 4 volte al giorno, permette un

adattamento posologico più preciso. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da Herpes simplex o il trattamento dell'Herpes zoster nei bambini immunocompetenti. Per il trattamento dell'Herpes zoster nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

Anziani

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

Nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione. Nell'anziano l'eliminazione totale dell'Aciclovir diminuisce con il diminuire di alcuni indici di funzionalità renale associati all'avanzare dell'età.

Soggetti 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 dovrebbe causare un accumulo di aciclovir al di sopra dei livelli ritenuti accettabili per la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

Nella gestione delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni della varicella e dell'Herpes zoster, si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg di aciclovir, 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 di aciclovir 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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti a cui viene somministrato aciclovir per via endovenosa o alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

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

Uso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani:

Aciclovir è eliminato per mezzo della 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, 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 paragrafo 4.8).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità, che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. **Probenecid** e **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale. Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Uno studio sperimentale su 5 soggetti di sesso maschile indica che la terapia concomitante di aciclovir con teofillina aumenta l'AUC della teofillina somministrata totalmente del 50%. Si raccomanda di misurarne le concentrazioni plasmatiche durante la terapia con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Vedere studi clinici paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici del trattamento superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale, e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi. In una prova sperimentale non compresa nei test standard, condotta sui ratti, si sono osservate anomalie del feto, ma solo dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Allattamento

A seguito della somministrazione, per via orale, di 200 mg di aciclovir 5 volte/die, si è osservata la presenza di aciclovir nel latte materno a concentrazioni pari a 0,6-4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Tali livelli esporrebbero potenzialmente i lattanti a dosi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Pertanto si consiglia cautela nell'uso di aciclovir durante l'allattamento.

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

La condizione clinica del paziente e il profilo degli eventi avversi di aciclovir deve essere tenuto in considerazione per quanto riguarda la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari.

Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guida e di operare su macchinari. Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza associate con gli eventi avversi di seguito riportati sono delle stime. Per la maggior parte degli eventi, non sono disponibili dati adeguati di valutazione dell'incidenza. Inoltre, l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione.

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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: anafilassi

Disturbi psichiatrici* e patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri

Molto raro: agitazione, confusione, tremore, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sonnolenza, encefalopatia, coma.

*Gli eventi sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

Patologie epatobiliari

Raro: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzioni cutanee (inclusa fotosensibilità)

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

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

Raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Raro: incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, febbre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antivirali per uso sistemico ad azione diretta - Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AB01

Meccanismo d'azione

Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani, inclusi il virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, il virus Varicella zoster (VZV), il virus Epstein Barr (EBV) e il citomegalovirus (CMV).

In colture cellulari, aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito (in ordine di potenza decrescente) da HSV-2, VZV, EBV e CMV.

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, VZV, EBV e CMV è altamente selettiva. L'enzima timidina-chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la timidina-chinasi virale codificata da HSV, VZV ed EBV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari.

Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

Effetti farmacodinamici

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi possono associarsi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento con aciclovir protratto nel tempo.

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

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di cercare di evitare ogni possibile trasmissione del virus in particolar modo quando siano presenti lesioni in fase attiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e la concentrazione minima (C_{ssmin}) è di 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la C_{ssmax} 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_{ssmin} 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_{ssmax} 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_{ssmin} 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_{ssmax} e C_{ssmin} 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_{ssmax} è stata di 61,2 µMol (13,8 µg/ml) e la C_{ssmin} è stata di 10,1 µMol (2,3 µg/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 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

Cellulosa microcristallina, Carbossimetilamido sodico, Povidone, Magnesio stearato, Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister PVC/alluminio colore bianco opaco.

ACICLOVIR RATIOPHARM 400 mg compresse - Astuccio da 25 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ratiopharm GmbH - Graf-Arco-Strasse 3 - ULM (Germania)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACICLOVIR RATIOPHARM 400 mg compresse: A.I.C.
n.032809028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 1998

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir-ratiopharm® 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

Principio attivo

Aciclovir 5,00 g (pari a 50 mg di Aciclovir in ogni g di crema)

Per gli eccipienti vedere par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'Aciclovir Crema è indicato nel trattamento delle infezioni cutanee da Herpes simplex quali:

- Herpes genitale primario o recidivante.
- Herpes delle labbra.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aciclovir-ratiopharm® 5% crema deve esser applicato 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore. La crema deve essere applicata sulle lesioni, o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi, al più presto possibile dopo l'inizio dell'infezione.

E' particolarmente importante iniziare il trattamento degli episodi recidivanti durante la fase dei prodromi (i primi sintomi dell'infezione ossia prurito e/o bruciore e/o dolore) 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

Aciclovir ratiopharm 5% crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata ad aciclovir, valaciclovir, glicole propilenico e ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

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

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

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.

I pazienti con herpes genitale dovrebbero astenersi da rapporti sessuali sino a quando le lesioni sono visibili al fine di evitare la trasmissione al partner.

La gravità delle infezioni ricorrenti dipende dallo stato immunitario del paziente, dalla frequenza e dalla durata degli episodi, dalla dimensione totale delle lesioni e dalla presenza o assenza di reazioni sistemiche. Il trattamento dei pazienti deve considerare tutti questi fattori e quindi dovrebbe consistere sia nel trattamento sintomatico sia nella terapia causale.

Gravi casi di herpes genitale iniziale dovrebbero essere trattati con terapia orale.

I problemi fisici, emozionali e psico-sociali che possono manifestarsi come infezioni da herpes differiscono da paziente a paziente. La scelta della terapia dovrà quindi essere adattata alla situazione individuale.

L'eccezione glicole propilenico può causare irritazioni cutanee e l'eccezione alcol cetostearilico può causare reazioni cutanee locali (es. dermatite da contatto).

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 dell'aciclovir crema sulla fertilità della donna. Aciclovir compresse non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo (vedere paragrafo 5.3)

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 ratiopharm 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 da un neonato allattato dopo l'uso da parte della madre di aciclovir ratiopharm 5% crema dovrebbe essere insignificante.

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

Non noti.

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 da $\geq 1/100$ a $< 1/10$, non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raro da $\geq 1/10.000$ 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 comuni: bruciore o dolore pungente transitorio dopo l'applicazione di aciclovir ratiopharm 5% crema.

Lieve secchezza o sfaldamento della pelle.

Prurito.

Rari: 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 rari: reazioni di ipersensibilità immediata, angioedema e orticaria

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso topico. Codice ATC: D06BB03

L'Aciclovir è un antivirale altamente attivo, *in vitro*, contro i virus Herpes simplex tipo I e II 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.

5.2 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 5% crema.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

La DL₅₀ (orale) nel topo è > 10.000 mg/kg, nel ratto è > 20.000 mg/kg.

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.

Studi sugli animali hanno evidenziato degli effetti nocivi legati al principio attivo, aciclovir. La somministrazione sistemica di aciclovir in prove sperimentali comprese nei test non hanno prodotto effetti embriotossici o teratogeni in conigli, topi o ratti.

In una prova sperimentale nel ratto non compresa nei classici test si sono osservate anomalie del feto, ma solamente dopo

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

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici 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. Non sono disponibili dati relativi agli effetti dell'Aciclovir crema sulla fertilità della donna. L'Aciclovir compresse non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

100 g di crema contengono:

Eccipienti

Polossamero 407, Alcool cetostearilico, Sodio laurilsolfato, Vaselina bianca, Paraffina liquida, Glicol propilenico, Saccarosio Monopalmitato, Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente tubo in 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

ratiopharm GmbH - Graf-Arco-Strasse 3 - Ulm (Germania)
Rappresentante in Italia: ratiopharm Italia s.r.l. - Viale Monza, 270 - 20128 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 10 g A.I.C. n.032809055

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

19/10/1998

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco