

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR HEXAL 400 mg compresse
ACICLOVIR HEXAL 800 mg compresse
ACICLOVIR HEXAL 400 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACICLOVIR HEXAL 400 mg compresse
Una compressa contiene: Principio Attivo: aciclovir 400 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

ACICLOVIR HEXAL 800 mg compresse
Una compressa contiene: Principio Attivo: aciclovir 800 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

ACICLOVIR HEXAL 400 mg/5 ml sospensione orale
5 ml di sospensione contengono: Principio Attivo: aciclovir 400 mg.
Eccipienti: Sorbitolo, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossi benzoato, glicerolo
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse
Sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

L'Aciclovir è indicato:

- ◇ per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitalis primario e recidivante (ad eccezione dell'herpes neonatale e delle gravi infezioni da herpes simplex virus 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

Alla confezione di Aciclovir in sospensione orale è annesso un misurino dosatore con indicate tacche di livello rispondenti alle capacità di 5 e 10 ml.

Adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex nell'adulto

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 in compresse o 5 ml della sospensione o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa.

La terapia va iniziata prima possibile e, nel caso di infezioni recidivanti, preferibilmente durante la fase prodromica od all'apparire delle prime lesioni.

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

200 mg 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg in compresse o 5 ml della sospensione 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.

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 in compresse o 5 ml della sospensione o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa.

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

Trattamento dell'herpes zoster e della varicella

800 mg in compresse o 10 ml di sospensione 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

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

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

Bambini

Per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi, nei bambini di età superiore a 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i due anni il dosaggio è ridotto della metà.

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 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 4 volte al giorno. Il prodotto non va somministrato nei bambini di età inferiore a 2 anni, non essendo stata stabilita l'efficacia e sicurezza d'impiego in questa fascia di età. 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 immunocompetenti.

Per il trattamento dell'Herpes zoster nei bambini con funzione immunitaria compromessa andrà presa in considerazione la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

Anziani

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con il diminuire della clearance della creatinina associato all'avanzare dell'età. Nei pazienti che assumono alte dosi di Aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione. Particolare attenzione deve essere posta nel valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio in caso di pazienti anziani con funzionalità renale compromessa.

Insufficienza renale

Nel trattamento delle infezioni da Herpes simplex, in pazienti con ridotta funzionalità renale la posologia orale raccomandata non dovrebbe causare un accumulo di Aciclovir al di sopra dei livelli ritenuti accettabili per la somministrazione del farmaco per via endovenosa. Tuttavia, in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento 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).

4.3. Controindicazioni

Aciclovir compresse e sospensione orale è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità ad aciclovir, valaciclovir o ad uno degli altri eccipienti..

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agitare la sospensione prima dell'uso.

Uso in pazienti con danni renali e in pazienti anziani

Aciclovir viene eliminato per via renale, perciò la dose deve essere ridotta in pazienti con funzionalità renale alterata (vedere paragrafo 4.2).

È probabile che i pazienti anziani abbiano una riduzione della funzionalità renale, quindi in questo gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di riduzione della dose. Sia i pazienti anziani sia i pazienti con danno renale presentano un maggior rischio di sviluppare effetti collaterali neurologici e devono essere strettamente monitorati per la comparsa di tali effetti. Nei casi riportati queste reazioni sono state generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in individui gravemente immunocompromessi può portare alla selezione di ceppi virali caratterizzati da ridotta sensibilità, che possono non rispondere al trattamento continuato con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Stato di idratazione

Bisogna prestare attenzione al mantenimento dello stato di idratazione in pazienti che ricevono alte dosi di aciclovir.

Avvertenze sugli eccipienti: la forma farmaceutica *sospensione orale* contiene :

sorbitolo, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Glicerolo: può causare mal di testa, disturbi gastrici e diarrea

Metile-paraidrossibenzoato e Propile- paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate)

ACICLOVIR HEXAL 400 mg/5 ml sospensione orale

Apertura e chiusura del flacone: per aprire, togliere il misurino, premere e contemporaneamente girare. Per chiudere, avvitare a fondo.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono state identificate particolari interazioni clinicamente significative.

Aciclovir viene eliminato prevalentemente immodificato nelle urine attraverso la secrezione tubulare. Qualsiasi farmaco somministrato concomitantemente che compete con questo meccanismo può incrementare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. **Probenecid** e **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di Aciclovir e riducono la clearance renale di aciclovir.

Analogamente incrementi delle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo di **micofenolato mofetile**, un agente immunosoppressore usato nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati quando i due farmaci sono stati co-somministrati. Non si rende comunque necessario alcun aggiustamento del dosaggio a causa dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Fertilità

Vedere studi clinici in paragrafo 5.2

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere considerato solo se i benefici potenziali superano la possibilità di rischi non conosciuti.

Un registro sull'uso post-marketing di aciclovir durante la gravidanza ha documentato i risultati di

gravidezze in donne espote a qualsiasi formulazione di aciclovir. I risultati di tali registri non hanno mostrato un aumento dei difetti alla nascita tra i soggetti espote ad aciclovir rispetto alla popolazione generale e i difetti alla nascita non hanno mostrato particolarità o costanti che ne suggeriscano una causa comune.

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.

Si raccomanda pertanto cautela se aciclovir deve essere somministrato a donne che allattano al seno.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Quando si valuta la capacità del paziente di guidare o di usare macchinari è necessario tenere in considerazione il suo stato clinico e il profilo degli eventi avversi di aciclovir.

Non sono stati condotti studi per indagare gli effetti di aciclovir sulle prestazioni alla guida o sulla capacità di utilizzare macchinari. Inoltre, sulla base della farmacologia del principio attivo, non si prevede un effetto negativo su tali attività.

4.8. Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza associate agli eventi avversi elencati di seguito sono stimate. Per la maggior parte degli eventi non erano disponibili dati idonei a una valutazione dell'incidenza. Inoltre l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune $\geq 1/10$; comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto rara $< 1/10.000$.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rara: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rara: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri

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

Gli eventi di cui sopra sono generalmente reversibili e di solito sono stati segnalati nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con altri fattori predisponenti (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rara: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

Patologie epatobiliari

Rara: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto rara: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzioni cutanee (inclusa fotosensibilità) prontamente scomparsi con l'interruzione della terapia

Non comune: orticaria, accelerazione della perdita diffusa dei capelli

L'accelerazione della perdita diffusa dei capelli è stata associata a un'ampia varietà di processi patologici e di medicinali; la relazione tra questo fenomeno e la terapia con aciclovir è incerta.

Rara: angioedema

Patologie renali e urinarie

Rara: aumenti dell'urea e della creatinina ematica

Molto rara: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato all'insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, febbre

4.9. Sovradosaggio

Aciclovir viene assorbito nel tratto gastrointestinale solo in parte. I pazienti hanno ingerito sovradosaggi di aciclovir fino a 20 g (in una singola occasione), solitamente senza effetti tossici. Sovradosaggi accidentali di aciclovir per via orale, ripetuti per diversi giorni, sono stati associati a effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) e neurologici (cefalea e confusione).

Trattamento

I pazienti devono essere strettamente monitorati per segni di tossicità. L'emodialisi migliora in modo significativo la rimozione di aciclovir dal sangue e pertanto, in caso di sovradosaggio sintomatico, può essere considerata un'alternativa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani, comprendendo il virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2 e il virus Varicella zoster (VZV). In colture cellulari, l'Aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2.

L'attività inibitoria dell'Aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2 è altamente selettiva.

L'enzima Timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'Aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale converte l'Aciclovir in Aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. L'Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento catenario di quest'ultimo.

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" (C_{SSmax}), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1 μ Mol (0,7 μ g/ml) e la concentrazione minima (C_{SSmin}) è di 1,8 μ Mol (0,4 μ g/ml).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la C_{SSmax} è, rispettivamente, di 5,3 μ Mol (1,2 μ g/ml) e di

8 µMol (1,8 µg/ml) e la C_{SSmin} è, rispettivamente, di 2,7 µMol (0,6 µg/ml) e di 4 µMol (0,9 µg/ml). Nei neonati (da 0 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). In un gruppo separato di neonati trattati con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato incrementi proporzionali, con C_{max} di 83,5 µMol (18,8 µg/ml) e la C_{min} di 14,1 µMol (3,2 µg/ml).

Dagli studi con Aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale dell'Aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età insieme alla clearance della creatinina, tuttavia si hanno lievi modificazioni nella emivita plasmatica terminale.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita media dell'Aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli si riducono mediamente di circa il 60%.

I livelli del farmaco nel liquor corrispondono circa al 50% di quelli plasmatici. Il legame alle proteine plasmatiche è relativamente scarso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche dovute a spostamenti dal sito di legame.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi *in vitro* ed *in vivo* indicano che l'Aciclovir non comporta rischi genetici per l'uomo.

Cancerogenesi

In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'Aciclovir non è risultato cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

ACICLOVIR HEXAL 400 mg compresse

Cellulosa microcristallina; glicolato di amido e sodio; povidone; magnesio stearato.

ACICLOVIR HEXAL 800 mg compresse

Cellulosa microcristallina; glicolato di amido e sodio; povidone; magnesio stearato.

ACICLOVIR HEXAL 400 mg/5 ml sospensione orale

Sorbitolo (70% non cristallizzabile); glicerolo; cellulosa dispersibile; metile p-idrossibenzoato; propile p-idrossibenzoato; aroma amarena; acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

Comprese: 5 anni

Sospensione orale: 3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Comprese: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Sospensione orale: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ACICLOVIR HEXAL 400 mg compresse, 25 compresse in blister di PVC/Alluminio

ACICLOVIR HEXAL 800 mg compresse, 35 compresse in blister di PVC/Alluminio

ACICLOVIR HEXAL 400 mg/ 5 ml sospensione orale, 1 flacone di vetro da 100 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
SANDOZ S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)

8. **NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
ACICLOVIR HEXAL 400 mg compresse, 25 compresse: AIC 034904021
ACICLOVIR HEXAL 800 mg compresse, 35 compresse: AIC 034904033
ACICLOVIR HEXAL 400 mg/5 ml sospensione orale, flacone da
100 ml: AIC 034904045

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2001/Maggio 2006

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR HEXAL 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

Principio attivo: aciclovir g 5.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Eccipienti: Metile para idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti: vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso topico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Aciclovir in crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più precocemente possibile dopo l'inizio dell'infezione. E' particolarmente importante iniziare il trattamento di episodi ricorrenti durante la fase dei prodromi o al primo apparire delle lesioni. Il trattamento deve continuare per almeno 5 giorni e fino ad un massimo di 10 se non si è avuta guarigione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota all'aciclovir, valaciclovir, ad altri componenti della formulazione.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda di non applicare aciclovir crema sulle mucose (come occhi, bocca o vagina), poiché può essere irritante. È necessario prestare particolare attenzione per evitare l'introduzione accidentale nell'occhio.

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (per esempio quelli malati di AIDS o che hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo) si deve considerare la somministrazione di aciclovir per via orale. Tali pazienti devono essere incoraggiati a consultare un medico in merito al trattamento di una qualsiasi infezione.

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.

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

Avvertenze sugli eccipienti il metileparaidrossibenzoato può causare reazioni allergiche (anche ritardate)

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Fertilità

Vedere Studi clinici nella sezione 5.2

Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere considerato solo se i potenziali benefici superano la possibilità di rischi sconosciuti; l'esposizione sistemica ad aciclovir dovuta all'applicazione topica di aciclovir crema è tuttavia molto limitata.

Un registro delle gravidanze post-marketing per aciclovir ha documentato gli effetti sulla gravidanza in donne esposte a una formulazione qualsiasi di aciclovir. I risultati non hanno mostrato alcun aumento del numero di malformazioni alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale e gli eventuali difetti alla nascita non hanno mostrato caratteristiche uniche o schemi ricorrenti che potessero suggerire una causa comune.

La somministrazione sistemica di aciclovir nel corso di prove standard riconosciute a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

Nel corso di un test non-standard effettuato nel ratto, sono state osservate anomalie fetali, ma solo in seguito alla somministrazione di dosi sottocutanee talmente elevate da provocare tossicità materna. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Allattamento

Alcuni limitati dati umani hanno dimostrato che, in seguito a somministrazione sistemica, il farmaco passa nel latte materno. Tuttavia il dosaggio ricevuto da un lattante dopo l'uso di aciclovir crema da parte della madre è insignificante.

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

Non sono noti gli effetti negativi di Aciclovir in crema sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune $\geq 1/10$; comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto rara $< 1/10.000$.

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici con aciclovir pomata oftalmica al 3% sono stati utilizzati dati provenienti dagli studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è stato possibile determinare in modo inequivocabile quali eventi erano correlati alla somministrazione del farmaco e quali erano associati alla patologia. Come punto di partenza per l'assegnazione delle frequenze degli eventi osservati

dopo la fase di commercializzazione sono stati usati i dati provenienti dalle segnalazioni spontanee.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: sensazione transitoria urticante o di bruciore in seguito all'applicazione di aciclovir crema, lieve essiccazione o 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 immediate di ipersensibilità, incluso angioedema e orticaria.

4.9. Sovradosaggio

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema contenente 500 mg di aciclovir, non si dovrebbero attendere effetti indesiderati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'Aciclovir è un antivirale altamente attivo, in vitro, contro i virus Herpes simplex tipo 1 e 2 e Varicella zoster. La tossicità per le cellule ospiti è scarsa. Una volta entrato nella cellula infettata dall'Herpes, l'Aciclovir viene trasformato nel composto attivo: Aciclovir tri-fosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla Timidina chinasi codificata dal virus. L'Aciclovir tri-fosfato 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

Dopo applicazione di formulazioni dermatologiche di Aciclovir al 5% 4-6 volte/die per 7 gg sulla pelle integra o con manifestazioni erpetiche, non sono state rilevate nell'uomo quantità misurabili di farmaco sia nelle urine che nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 (orale) nel topo è maggiore di 10.000 mg/kg; nel ratto è maggiore di 20.000 mg/kg

Fertilità

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 di Aciclovir in crema sulla fertilità della donna. Aciclovir in compresse non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Embriotossicità /teratogenicità

In test convenzionali, accettati internazionalmente, la somministrazione sistemica di Aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

In una prova sperimentale non compresa nei classici test di teratogenesi si sono osservate anomalie del feto dopo dosi sottocutanee di Aciclovir così elevate da produrre effetti tossici nella madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Dati limitati, nella specie umana, indicano che il farmaco si ritrova nel latte materno dopo somministrazione sistemica.

Mutagenicità

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che l'Aciclovir non comporta rischi genetici per l'uomo.

Cancerogenesi

In studi a lungo termine sul ratto e sul topo, l'Aciclovir non è risultato cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Tefose 1500; glicerina; acido stearico; paraffina liquida; metilparaidrossibenzoato ; acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 1 tubo in alluminio da 3 g + foglietto illustrativo.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A.

Largo U. Boccioni, 1

21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 034904019- 5% CREMA TUBO 3 G

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2001/Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO