

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR EG 200 mg Compresse
ACICLOVIR EG 400 mg Compresse
ACICLOVIR EG 800 mg Compresse
ACICLOVIR EG 400 mg/5 ml Sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACICLOVIR EG 200 mg Compresse

Una compressa contiene:
Principio attivo: aciclovir 200 mg.
Eccipienti con effetti noti: 213,6 mg di lattosio

ACICLOVIR EG 400 mg Compresse

Una compressa contiene:
Principio attivo: aciclovir 400 mg.

ACICLOVIR EG 800 mg Compresse

Una compressa contiene:
Principio attivo: aciclovir 800 mg.

ACICLOVIR EG 400 mg/5 ml Sospensione orale

5 ml di sospensione contengono:
Principio attivo: aciclovir 400 mg.
Eccipienti con effetti noti: 1575 mg di sorbitolo; 5 mg di metile p-idrossibenzoato;
1 mg di propile p-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ACICLOVIR EG 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

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

Posologia negli adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex

Una compressa da 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 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

Una compressa da 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 EG.

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

Una compressa da 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 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 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 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 due anni il dosaggio è ridotto della metà.

Fanno eccezione le gravi infezioni da HSV negli immunocompromessi, per i quali ACICLOVIR EG 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 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; in quelli di età inferiore ai 2 anni la posologia consigliata è di 200 mg (2,5 ml di sospensione) 4 volte al giorno. La somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg) 4 volte al giorno, permette un adattamento posologico più preciso. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da Herpes simplex 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.

Posologia nei pazienti anziani

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

Nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

Posologia 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 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 EG 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 di ACICLOVIR EG 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 EG compresse e ACICLOVIR EG sospensione orale sono controindicati nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir, a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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 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).

Agitare la sospensione prima dell'uso.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse da 200 mg contengono 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. Le compresse da 200 mg, 400 mg e 800 mg contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

La sospensione orale contiene p-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

La sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml di sospensione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

La sospensione orale contiene anche sorbitolo: ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso 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 $\geq 1/100$ e

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere 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, rash (inclusa fotosensibilità)

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

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

Raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Raro: incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, febbre

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 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 farmacoterapeutica: 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 e 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

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, 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/m^2 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 immodificata per via renale. La clearance renale di aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose somministrata recuperata nelle urine. Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Nei neonati fino a 3 mesi di età trattati con un dosaggio di 10 mg/kg somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media è 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

ACICLOVIR EG 200 mg - Compresse

Ogni compressa contiene:

Lattosio; Cellulosa microcristallina; Sodio amido glicolato; Polivinilpirrolidone; Magnesio stearato.

ACICLOVIR EG 400 mg - Compresse

Ogni compressa contiene:

Cellulosa microcristallina; Sodio amido glicolato; Polivinilpirrolidone; Ossido di ferro rosso (E 172); Magnesio stearato.

ACICLOVIR EG 800 mg - Compresse

Ogni compressa contiene:

Cellulosa microcristallina, Sodio amido glicolato, Polivinilpirrolidone, Magnesio stearato.

ACICLOVIR EG 400 mg/ 5 ml Sospensione orale

5 ml di sospensione contengono:

Sorbitolo (70% non cristallizzabile); Glicerolo; Cellulosa microcristallina e Carbosimetilcellulosa sodica; Metile p-idrossibenzoato; Propile p-idrossibenzoato; Aroma di arancio; Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Compresse da 200 mg: 5 anni
Compresse da 400 mg: 5 anni
Compresse da 800 mg: 5 anni
Sospensione orale: 3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse da 800 mg: conservare in luogo asciutto.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ACICLOVIR EG 200 mg - Compresse: astuccio contenente 25 compresse da 200 mg in blister PVC/alluminio colore bianco opaco.
ACICLOVIR EG 400 mg - Compresse: astuccio contenente 25 compresse da 400 mg in blister PVC/alluminio colore bianco opaco.
ACICLOVIR EG 800 mg - Compresse: astuccio contenente 35 compresse da 800 mg in blister PVC/alluminio colore bianco opaco.
ACICLOVIR EG 400 mg/5 ml - Sospensione orale: astuccio contenente 1 flacone in vetro (tipo III) color ambra con tappo in plastica da 100 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ACICLOVIR EG 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.
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

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n.032307011 “200 mg compresse” 25 compresse

A.I.C. n.032307023 "400 mg compresse" 25 compresse
A.I.C. n.032307086 "800 mg compresse" 35 compresse
A.I.C. n.032307035 "400 mg/5 ml Sospensione Orale" 1 flacone 100 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ACICLOVIR EG 200 mg Compresse: 10/2003
ACICLOVIR EG 400 mg Compresse: 10/2003
ACICLOVIR EG 800 mg Compresse: 10/2003
ACICLOVIR EG 400 mg/5 ml Sospensione orale: 10/2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR EG 5% Crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene:

Principio attivo

aciclovir 50 mg

Eccipienti con effetti noti: 67,5 mg di alcol cetostearilico, 7,5 mg di sodio lauril solfato, 200 mg dipropilene glicole (E1520).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ACICLOVIR EG 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 EG CREMA deve esser applicato 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore. ACICLOVIR EG crema deve essere applicato sulle lesioni, o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi, il più presto possibile preferibilmente durante le fasi più precoci (prodromi o eritema). Il trattamento può anche essere iniziato durante le fasi più tardive (papule o vescicole).

Il trattamento deve continuare per almeno 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 EG crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al valaciclovir, al glicole propilenico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Aciclovir crema non è raccomandato per l'uso oftalmico, né è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose della bocca o della vagina poiché potrebbe essere irritante.

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

Studi sull'animale indicano che l'applicazione di ACICLOVIR EG crema in vagina può provocare irritazione reversibile. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (pazienti con AIDS o pazienti con trapianto del midollo osseo) dovrebbe essere considerata la somministrazione di aciclovir nelle formulazioni orali. Si dovrebbe raccomandare che tali pazienti consultino il medico riguardo al trattamento di qualsiasi infezione.

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

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

Importanti informazioni su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene alcol cetostearilico che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto).

Questo medicinale contiene 7,5 mg di sodio laurilsolfato per g di crema. Sodio lauril solfato può causare irritazione della pelle (sensazione di pizzicore o bruciore) o intensificare le reazioni sulla pelle causate da altri medicinali quando applicati sulla stessa area.

Questo medicinale contiene 200 mg di propilene glicole per g di crema.

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 Vedere *Studi clinici* nel paragrafo 5.2.

Gravidanza

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

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza dopo la commercializzazione, ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti 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 a livello sistemico di aciclovir nei test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti di tossicità embrionale o effetti teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

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

Allattamento

Dati limitati indicano che il farmaco si trova nel latte materno a seguito della somministrazione sistemica. Tuttavia la dose ricevuta da un lattante a seguito dell'impiego di aciclovir crema nella madre, dovrebbe essere insignificante.

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

Nessuno noto.

4.8. Effetti indesiderati

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

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sull'impiego di aciclovir crema sono stati utilizzati i dati provenienti da tali studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare in maniera univoca quali eventi siano correlati alla somministrazione del farmaco e quali siano correlati alla malattia stessa. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per determinare la frequenza di quegli eventi rilevati dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Bruciore o dolore transitori dopo l'applicazione di aciclovir crema. Moderata secchezza e desquamazione della pelle. Prurito

Raro: Eritema. Dermatite da contatto dopo l'applicazione.

Dove erano stati condotti test di sensibilità, veniva dimostrato che le sostanze che davano fenomeni di reattività erano i componenti della crema base piuttosto che l'aciclovir.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità immediata che includono angioedema ed orticaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema da 10 g contenente 500 mg di aciclovir, non si dovrebbero attendere effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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 crema.

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

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.

Aciclovir non si è dimostrato essere cancerogeno, in studi a lungo termine, nel ratto e nel topo.

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

Polossamero 407

Alcool cetostearilico

Sodio laurilsolfato

Vaselina bianca

Paraffina liquida

Saccarosio monopalmitato

Propilene glicole (E1520)

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

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente tubo in alluminio da 3 g
Confezione contenente tubo in alluminio da 10 g

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 3 g A.I.C. n.032307047
Confezione da 10 g A.I.C. n.032307050

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

Prima autorizzazione: 19/10/1998

Rinnovo autorizzazione: 10/2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO