

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

ACICLOVIR ratiopharm Italia 800 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Aciclovir	mg	800,0
-----------	----	-------

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir ratiopharm Italia 800 mg compresse è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitalis primario e recidivante (escluse le infezioni neonatali da Herpes simplex e le infezioni gravi da Herpes simplex in 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 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 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 del farmaco per via endovenosa. La durata della profilassi va considerata in relazione con quella del periodo di rischio.

Trattamento dell'Herpes zoster

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 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 nei bambini immunocompromessi, e in quelli 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 infezioni gravi da HSV negli immunocompromessi, per le quali Aciclovir Ratiopharm Italia 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 i 2 e i 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 ai 2 anni, non essendo state stabilite efficacia e sicurezza d'impiego in questa fascia d'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 immunocompromessi 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 delle 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 dell'Herpes zoster si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg 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 3 volte al giorno, somministrati ad intervalli di circa 8 ore, in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance delle creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Le compresse di aciclovir sono controindicate nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir e valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Uso nei pazienti con insufficienza renale o nei pazienti anziani:

Aciclovir viene eliminato dalla clearance renale e pertanto nei pazienti con insufficienza renale è necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). Negli anziani è possibile che la funzionalità renale sia ridotta e pertanto anche per questo gruppo di pazienti è necessario prendere in considerazione una riduzione del dosaggio. Sia gli anziani che i pazienti con insufficienza renale sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare effetti collaterali neurologici e esseri vanno pertanto monitorati attentamente per cogliere gli eventuali segni di tali effetti. Nei casi rilevati queste reazioni erano generalmente reversibili con la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Cicli ripetuti o prolungati di trattamento con aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi, possono causare la selezione di ceppi virali ridotta meno suscettibili, che rispondono possono non rispondere al trattamento continuato con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Stato d'idratazione: nei pazienti che ricevono dosi orali elevate di aciclovir occorre mantenere un adeguato stato di idratazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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.

Allattamento

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

Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi 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 alla fertilità nella donna. L'aciclovir

non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Quando si considera la capacità dei pazienti di condurre veicoli o usare macchinari, bisogna considerare il suo stato clinico e il profilo degli eventi avversi di aciclovir.

Non sono stati eseguiti studi per investigare l'effetto di aciclovir sulla guida o sulla capacità di usare macchinari. Inoltre, non è possibile predire un possibile effetto avverso del farmaco su tali attività in base alla farmacologia del principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

Le classi di frequenza associate agli eventi avversi di seguito indicati rappresentano delle stime. Per la maggior parte degli eventi non si dispone di dati adeguati a valutarne l'incidenza. Inoltre gli eventi avversi possono variare come incidenza a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in base alla loro frequenza è stata applicata la seguente convenzione :- 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 rari: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, vertigini

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

Gli eventi sopra riportati sono generalmente reversibili e sono stati generalmente rilevati in pazienti con insufficienza renale o altri fattori predisponenti (vedere. paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Patologie epatobiliari

Rari: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto rari: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: prurito, eruzioni cutanee (compresa fotosensibilità)

Non comuni: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

La rapida e diffusa perdita dei capelli è stata associata ad una vasta gamma di processi patologici e all'assunzione di farmaci, la correlazione dell'evento alla terapia con aciclovir è incerta.

Raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Rari: aumento dell'uremia e della creatinina
Molto rari: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato all'insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, febbre

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Aciclovir è assorbito solo parzialmente dal tratto gastrointestinale. Sono stati descritti casi di pazienti che hanno assunto dosi eccessive di farmaco, fino a 20g di aciclovir in una volta sola, generalmente senza riportare effetti tossici. Il sovradosaggio accidentale ripetuto di aciclovir per via orale nell'arco di diversi giorni è stato associato a effetti avversi gastrointestinali (come nausea e vomito) e neurologici (cefalea e confusione).

Il sovradosaggio di aciclovir i.v. ha provocato un incremento della creatinina sierica e dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. In associazione a sovradosaggio sono stati descritti effetti neurologici inclusi confusione, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma.

Trattamento

I pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi accelera significativamente l'eliminazione dell'aciclovir dal sangue e pertanto può essere considerata una possibile misura terapeutica in caso di sovradosaggio sintomatico.

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 uMol (1,2 ug/ml) e di 8 uMol (1,8 ug/ml) e la C_{SSmin} è, rispettivamente, di 2,7 uMol (0,6 ug/ml) e di 4 uMol (0,9 ug/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 imm modificata 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.

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 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la C_{SSmin} è stata di 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/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).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, carbossimetilamido, povidone, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Blister da 35 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedere punto 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm Italia s.r.l. – Viale Monza, 270 - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

35 compresse da 800 mg - A.I.C. n° 033063025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto G n. 186 29.04.1999 – GU n. 121 del 26/5/1999

Rinnovo dell'AIC: Ottobre 2008

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco