

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Mylan Generics 400 mg compresse
Aciclovir Mylan Generics 800 mg compresse
Aciclovir Mylan Generics 400 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aciclovir Mylan Generics 400 mg compresse
Una compressa contiene 400 mg di aciclovir.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Aciclovir Mylan Generics 800 mg compresse
Una compressa contiene 800 mg di aciclovir.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Aciclovir Mylan Generics 400 mg/5 ml sospensione orale
5 ml di sospensione contengono 400 mg di aciclovir.
Eccipiente(i) con effetti noti: metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, sorbitolo 70%.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, compresse divisibili (per il dosaggio da 800 mg), sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Mylan Generics è indicato:

- Per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitalis primario e recidivante (ad esclusione delle infezioni neonatali da HSV e delle infezioni gravi da HSV nei bambini immunocompromessi)
- Per la soppressione delle recidive da Herpes simplex nei pazienti immunocompetenti;
- Per la profilassi delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompromessi;
- Per il trattamento della varicella e dell'Herpes zoster.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex 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 (o 5 ml della sospensione) o, in alternativa, può essere 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, 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 (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 (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 (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 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 degli stessi negli immunocompromessi, nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, deve essere somministrato lo stesso dosaggio degli adulti; nei bambini al di sotto dei due anni di età, deve essere somministrata la metà della dose degli adulti. Fanno eccezione le infezioni gravi da HSV negli immunocompromessi, per le quali Aciclovir Mylan Generics non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Per il trattamento delle infezioni del virus dell'herpes neonatale si raccomanda la somministrazione di aciclovir soluzione per infusione.

Per il trattamento della varicella si raccomandano i seguenti dosaggi:

- bambini di età pari o superiore ai 6 anni: 800 mg di aciclovir (o 10 ml di sospensione) 4 volte al giorno;
- bambini di età pari ai 2 ed inferiore ai 6 anni: 400 mg di aciclovir (o 5 ml di sospensione) 4 volte al giorno;
- bambini di età inferiore ai 2 anni: 200 mg di aciclovir (o 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 con funzione immunitaria compromessa andrà presa in considerazione la somministrazione del farmaco per via endovenosa

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 "Pazienti con compromissione renale").

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

Pazienti con compromissione renale

Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

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

Nel trattamento delle infezioni da 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).

Modalità d'uso

Alla confezione di Aciclovir sospensione orale è annesso un misurino dosatore con indicate tacche di livello rispondenti alle capacità di 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml e 10 ml.

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

Agitare la sospensione prima dell'uso.

4.3 Controindicazioni

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

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 dall'uso con altri medicinali nefrotossici.

Uso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). È probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto, in tale gruppo di pazienti, si deve considerare la necessità di una riduzione della dose. Sia i pazienti anziani sia i pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio di sviluppo di effetti collaterali a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di questi effetti. Nelle

segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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

Sospensione orale:

Questo medicinale contiene 1,575 mg di sorbitolo per dose da 5 ml.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Contiene metile-paraidrossibenzoato e propile-paraidrossibenzoato: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Compresse:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immutato 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. Il probenecid e la cimetidina attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) di aciclovir e ne diminuiscono la *clearance* renale.

Analogamente si sono evidenziati incrementi nelle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo del mofetil micofenolato, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti trapiantati, qualora i medicinali siano somministrati assieme.

Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'utilizzo di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici superano la possibilità di rischi sconosciuti.

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 comune. La somministrazione per via sistemica di aciclovir, in test convenzionali internazionalmente accettati, non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi. In una prova sperimentale non compresa nei

test standard di teratogenesi, nei 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 al seno.

Fertilità

Vedere gli studi clinici al paragrafo 5.2 e 5.3.

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 devono essere tenuti 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

Si riporta di seguito una stima delle categorie di frequenza associate agli eventi avversi.

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, 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, rash cutanei (inclusa fotosensibilità)
Non comune: Orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

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

Raro: Angioedema

Patologie renali e urinarie

Raro: Incrementi di azotemia e 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

L'aciclovir è solo parzialmente assorbito nel tratto gastrointestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in un'unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti tossici. 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). Il sovradosaggio di aciclovir per via e.v. ha comportato aumenti dei livelli sierici della creatinina, dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. In combinazione con il sovradosaggio sono stati descritti effetti neurologici, tra cui confusione, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma.

Trattamento

I pazienti devono essere attentamente monitorati 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 nella gestione del sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETA' 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

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

L'attività inibitoria dell'aciclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, VZV, EBV e CMV è altamente selettiva.

L'enzima Timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale codificata da HSV, VZV ed EBV converte l'aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in difosfato e 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.

Effetti farmacodinamici

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" ($C_{ss\ max}$) dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore, è di 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e la concentrazione minima ($C_{ss\ min}$) è di 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la $C_{ss\ max}$ è, rispettivamente, di 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) e di 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) e la $C_{ss\ min}$ è, rispettivamente, di 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) e di 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$) negli adulti.

Negli adulti, la $C_{ss\ max}$ media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg è rispettivamente di 22,7 μMol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μMol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) e 92 μMol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). I corrispondenti livelli di $C_{ss\ min}$ dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 μMol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e 10,2 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di $C_{ss\ max}$ e $C_{ss\ min}$ quando al posto della dose di 250 mg/m² si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m² una dose di 10 mg/kg.

Nei neonati (da 0 a 3 mesi) trattati con dosi di 10 mg/kg somministrate per infusione per 1 ora ogni 8 ore la $C_{ss\ max}$ è risultata essere 61.2 micromolare (13.8 microgrammi/ml) e la $C_{ss\ min}$ 10.1 micromolare (2.3 microgrammi/ml).

Un gruppo separato di neonati trattati con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato degli incrementi approssimativamente proporzionali alla dose, con una C_{max} di 83.5 micromolare (18.8 microgrammi/ml) e una C_{min} di 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, quando aciclovir è stato 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 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.

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

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

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

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.

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.

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 Mylan Generics 400 mg compresse

Cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

Aciclovir Mylan Generics 800 mg compresse

Cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

Aciclovir Mylan Generics 400 mg/5 ml sospensione orale

Sorbitolo 70%, glicerolo, cellulosa dispersibile, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, aroma amarena, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse da 400 mg: 5 anni

Compresse da 800 mg: 5 anni

Sospensione orale: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Compresse: Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aciclovir Mylan Generics 400 mg compresse

Astuccio da 25 compresse in blister in PVC/alluminio.

Aciclovir Mylan Generics 800 mg compresse

Astuccio da 35 compresse in blister in PVC/alluminio.

Aciclovir Mylan Generics 400 mg/5 ml sospensione orale

Flacone in vetro giallo, chiuso con tappo a vite aggraffato munito di misurino dosatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aciclovir Mylan Generics 400 mg compresse AIC n. 034738031

Aciclovir Mylan Generics 800 mg compresse AIC n. 034738043

Aciclovir Mylan Generics 400 mg/5 ml sospensione orale AIC n. 034738056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2001

Data del rinnovo più recente: Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Mylan Generics 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di crema contiene 50 mg di aciclovir.

Eccipiente con effetti noti: metile paraidrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Mylan Generics 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

Posologia

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

Aciclovir crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove si stanno sviluppando le infezioni, il più precocemente possibile, dopo l'inizio dell'infezione.

È particolarmente importante iniziare il trattamento di episodi ricorrenti durante la fase dei prodromi o al primo apparire delle lesioni. Il trattamento può anche essere iniziato durante 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

Ipersensibilità al principio attivo, a valaciclovir 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'applicazione alle mucose, come quelle della bocca, occhi o vagina, poiché può essere irritante. Si deve porre particolare attenzione per evitare l'introduzione accidentale negli occhi.

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (es. pazienti malati di AIDS o pazienti con trapianto del midollo osseo) deve essere considerata la somministrazione di aciclovir per via orale. Si deve raccomandare a tali pazienti di consultare il medico in merito 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.

Contiene metile paraidrossibenzoato, che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'utilizzo di aciclovir crema deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici superano la possibilità di rischi sconosciuti. Tuttavia l'esposizione sistemica in seguito all'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

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. Tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna caratteristica unica o costante tale da suggerirne una causa comune.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir, in test convenzionali internazionalmente accettati, non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

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

Allattamento

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

Fertilità

Vedere gli studi clinici al paragrafo 5.2 e 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Dati provenienti da studi clinici sono stati usati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici effettuati con aciclovir 3% unguento oftalmico.

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 osservati dopo l'immissione in commercio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Raro: Eritema. Dermatite da contatto a seguito dell'applicazione. Dove sono stati condotti test di sensibilità, è stato 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 incluso angioedema e orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Anche nel caso in cui venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema contenente 500 mg of aciclovir non si dovrebbero verificare effetti indesiderati.

5. PROPRIETA' 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 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.

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

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.

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

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

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

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, glicerolo, acido stearico, paraffina liquida, metile paraidrossibenzoato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 1 tubo in alluminio da 3 grammi di crema.

Oppure

Astuccio contenente 1 tubo in alluminio da 10 grammi di crema.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aciclovir Mylan Generics 5% crema AIC n. 034738017

Aciclovir Mylan Generics 5% crema tubo da 10 g AIC n. 034738068

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2001

Data del rinnovo più recente: Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO