

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Aurobindo Italia 800 mg compresse  
Aciclovir Aurobindo Italia 400 mg/5 ml sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Aciclovir Aurobindo Italia 800 mg compresse*  
Ogni compressa contiene 800 mg di aciclovir.

*Aciclovir Aurobindo Italia 400 mg/5 ml sospensione orale*  
5 ml di sospensione contengono 400 mg di aciclovir.

Eccipienti con effetti noti: 5 ml di sospensione contengono 1,575 g di sorbitolo, 5 mg di metil p-idrossibenzoato, 1 mg di propil 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 Aurobindo Italia 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);
- la soppressione delle recidive da *Herpes simplex* nei pazienti immunocompetenti.
- la profilassi delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompromessi.
- il trattamento della varicella e dell'*Herpes zoster*.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

##### *Trattamento delle infezioni da Herpes simplex*

200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 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 (per es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg (utilizzando mezza compressa 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, 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 immuno-competenti*

200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Molti pazienti possono essere trattati con successo con la somministrazione di 400 mg (corrispondenti a mezza compressa o 5 ml di sospensione orale) 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg (2,5 ml di sospensione orale), 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 Aurobindo Italia.

La terapia dovrebbe essere interrotta periodicamente a 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 (2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (per es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg (corrispondenti a mezza compressa 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 delle infezioni da Herpes zoster e della varicella*

800 mg (corrispondenti ad 1 compressa o a 10 ml di sospensione orale) 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 immuno-compromessi (per es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un 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 immuno-compromessi, nei bambini di età superiore a 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i due anni il dosaggio è ridotto della metà. Per il trattamento della varicella,

nei bambini di età superiore ai 6 anni il dosaggio è di 800 mg in compresse o 10 ml di sospensione 4 volte al giorno; in quelli di età compresa fra 2 e 6 anni il dosaggio è di 400 mg in compresse o 5 ml di sospensione 4 volte al giorno. Il prodotto non va somministrato nei bambini di età inferiore a 2 anni, non essendo stata stabilita l'efficacia e sicurezza d'impiego in questa fascia di età. La somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg) 4 volte al giorno, permette un adattamento posologico più preciso. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da *Herpes simplex* o il trattamento dell'*Herpes zoster* nei bambini immunocompetenti.

Per il trattamento dell'*Herpes zoster* nei bambini immuno-compromessi, andrà presa in considerazione la somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

### Pazienti anziani

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

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

### Pazienti con compromissione renale

Si raccomanda 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 funzionalità renale compromessa, 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* in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg (2,5 ml di sospensione), somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni della varicella e dell'*Herpes zoster* si raccomanda di modificare la posologia a 800 mg di aciclovir (1 compressa o 10 ml di sospensione) somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore, in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), ed a 800 mg di aciclovir (1 compressa o 10 ml di sospensione) 3 volte al giorno, somministrati ad intervalli di circa 8 ore in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 10 e 25 ml/min).

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Agitare la sospensione prima dell'uso.

## **4.3 Controindicazioni**

Aciclovir Aurobindo Italia compresse e sospensione orale sono controindicati nei pazienti con ipersensibilità nota all'aciclovir, al 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 compromissione renale e in pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con compromissione 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 compromissione renale sono ad aumentato rischio di sviluppo di effetti collaterali a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di questi effetti. Nei casi segnalati 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 causare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità, che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Aciclovir Aurobindo Italia 400 mg/5 ml sospensione orale contiene sorbitolo.

Questo medicinale contiene 1,575 g di sorbitolo per dose da 5 ml, equivalente a 315 mg/ml.

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.

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

Aciclovir Aurobindo Italia 400 mg/5 ml sospensione orale contiene metil para-idrossibenzoato e propil para-idrossibenzoato.

Possano provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

Aciclovir Aurobindo Italia 800 mg compresse contiene sodio.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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

Il probenecid e la cimetidina attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'AUC di aciclovir attraverso questo meccanismo e quindi ne diminuiscono la clearance renale.

##### Micofenolato mofetile

Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di micofenolato mofetile, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'AUC delle concentrazioni plasmatiche sia dell'aciclovir che del metabolita inattivo del micofenolato mofetile. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

##### Teofillina

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

Un registro relativo all'impiego dopo la commercializzazione di aciclovir in gravidanza 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 anomalie alla nascita tra i soggetti esposti all'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 nella madre.

La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

#### Allattamento

A seguito della somministrazione per via orale di 200 mg di aciclovir 5 volte al giorno 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 Aurobindo Italia durante l'allattamento.

#### Fertilità

Vedere "Studi clinici" al paragrafo 5.2 e paragrafo 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 deve essere tenuto in considerazione per quanto riguarda la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari.

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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 sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Raro: dispnea.

### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.

### ***Patologie epatobiliari***

Raro: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici.

Molto raro: epatite, ittero.

### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Comune: prurito, eruzioni cutanee (inclusa fotosensibilità).

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli.

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

Raro: angioedema.

### ***Patologie renali e urinarie***

Raro: incrementi dell'azotemia e della creatinina.

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale.

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Comune: affaticamento, febbre.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

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 ed 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 (TK) 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 di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. L'aciclovir trifosfato 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 immuno-compromessi 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  $\mu\text{Mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) e la concentrazione minima ( $C_{ss_{min}}$ ) è di 1,8  $\mu\text{Mol}$  (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  $\mu\text{Mol}$  (1,2  $\mu\text{g/ml}$ ) e di 8  $\mu\text{Mol}$  (1,8  $\mu\text{g/ml}$ ) e la  $C_{ss_{min}}$  è, rispettivamente di 2,7  $\mu\text{Mol}$  (0,6  $\mu\text{g/ml}$ ) e di 4  $\mu\text{Mol}$  (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, 10 mg/kg e 15 mg/kg è rispettivamente di 22,7  $\mu\text{Mol}$  (5,1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43,6  $\mu\text{Mol}$  (9,8  $\mu\text{g/ml}$ ), 92  $\mu\text{Mol}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}$ ) e 105  $\mu\text{Mol}$  (23,6  $\mu\text{g/ml}$ ). I corrispondenti livelli minimi di  $C_{ss_{min}}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2  $\mu\text{Mol}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{Mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ), 10,2  $\mu\text{Mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) e 8,8  $\mu\text{Mol}$  (2,0  $\mu\text{g/ml}$ ). Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi similari di  $C_{ss_{max}}$  e  $C_{ss_{min}}$  quando al posto della dose di 250 mg/m<sup>2</sup> si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m<sup>2</sup> 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  $C_{ss_{max}}$  è stata di 61,2  $\mu\text{Mol}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) e la  $C_{ss_{min}}$  è stata di 10,1  $\mu\text{Mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). 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  $\mu\text{Mol}$  (18,8  $\mu\text{g/ml}$ ) e una  $C_{min}$  14,1  $\mu\text{Mol}$  (3,2  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### 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, con aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta imm modificata per via renale. La clearance renale dell'aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che all'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'AUC 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 risulta essere di 19,5. Durante emodialisi l'emivita media dell'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 insieme 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 formulazione orale 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 6 mesi, ha mostrato di non avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

Nei neonati (da 0 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, la  $C_{ss_{max}}$  è risultata essere di 61,2 micromolare (13,8 mcg /ml) e la  $C_{ss_{min}}$  è di 10,1 micromolare (2,3 mcg /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  $C_{max}$  di 83,5 micromoli (18,8 mcg /ml) e una  $C_{min}$  14,1 micromoli (3,2 mcg /ml).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Mutagenesi



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 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**

*Compresse:* Cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, magnesio stearato.

*Sospensione orale:* Sorbitolo 70%, cellulosa disperdibile, glicerolo, metil p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato, aroma amarena, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

*Compresse:* 5 anni.

*Sospensione orale:* 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Compresse:* Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

*Sospensione orale:* Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Compresse:* blister da 35 compresse da 800 mg.

*Sospensione orale:* flacone di vetro da 100 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

**8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aciclovir Aurobindo Italia 800 mg compresse - 35 compresse – AIC n.035853011

Aciclovir Aurobindo Italia 400 mg/5 ml sospensione orale - flacone 100 ml – AIC n.035853023

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

Determinazione AIC/N n. 622 del 02.11.2005 – GU n. 272 del 22.11.2005

Rinnovo: Novembre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Aurobindo Italia 5% crema

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 grammo di crema contiene 50 mg di aciclovir

#### Eccipiente con effetti noti:

1 grammo di crema contiene 1 mg di metil para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Aurobindo Italia crema è indicato per il trattamento delle infezioni cutanee da *Herpes Simplex* quali: herpes dei genitali primario o ricorrente ed herpes delle labbra.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

Aciclovir Aurobindo Italia 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 delle labbra e per 5 giorni per l'herpes dei genitali. Se non si è avuta guarigione, il trattamento può continuare fino ad un massimo di 10 giorni.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al 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 d'impiego

Aciclovir Aurobindo Italia non è raccomandato per uso oftalmico, né è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose della bocca o della vagina, dato che può provocare irritazione.

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

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (pazienti con AIDS o pazienti con trapianto di midollo osseo) dovrebbe essere considerata la somministrazione di aciclovir nelle formulazioni orali. Tali pazienti devono essere consigliati di visitare il proprio medico per il trattamento di qualunque 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.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il prodotto contiene para-idrossibenzoati. 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**

##### Fertilità

Vedere "Studi clinici" al paragrafo 5.2.

##### Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici superano qualunque rischio non noto; tuttavia, l'esposizione sistemica ad aciclovir crema somministrato per via topica 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 all'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 in test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni in conigli, ratti o 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 mostrano che il farmaco si trova nel latte materno a seguito della somministrazione per via sistemica. Tuttavia, la dose ricevuta da un lattante a seguito dell'uso di aciclovir crema da parte della madre è insignificante.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 ( $< 1/10.000$ ).

I dati da studi clinici sono stati utilizzati per assegnare le categorie di frequenza agli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici 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 delle segnalazioni spontanee sono stati usati come base per il calcolo della frequenza degli effetti indesiderati osservati durante la fase di commercializzazione.

#### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Non comune:

- Bruciore o dolore transitori a seguito dell'applicazione di aciclovir crema.
- Moderata secchezza e desquamazione della pelle.
- Prurito.

Raro:

- Eritema. Dermatite da contatto a seguito dell'applicazione. I test di sensibilità che sono stati eseguiti hanno dimostrato che le sostanze responsabili erano, per la maggior parte delle volte, i componenti della crema 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

Anche nel caso 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 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**

Gli studi di farmacologia hanno rilevato solo un assorbimento sistemico minimale di aciclovir a seguito di somministrazioni ripetute a livello tipico di Aciclovir Aurobindo crema.

#### *Studi clinici*

Non vi sono informazioni sugli effetti di aciclovir formulazione orale 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 6 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**

Tefose 1500, glicerina, acido stearico, paraffina liquido, metil-para-idrossibenzoato, 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 a 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Crema al 5% - Tubo da 10 g

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione in particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) Srl – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aciclovir Aurobindo Italia 5% crema - tubo da 10 g – AIC n. 035853035

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

Determinazione AIC/N n. 622 del 02.11.2005 – GU n. 272 del 22.11.2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco