

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Aurobindo Pharma 200 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di aciclovir.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse non rivestite, da bianche a quasi bianche, rotonde (diametro 9,5 mm), biconvesse, con impresso "AR 200" su un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per il trattamento delle infezioni da virus herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'herpes genitale primario e recidivante (con esclusione dell'HSV neonatale e delle gravi infezioni da HSV nei bambini immunocompromessi).

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per la soppressione delle recidive da herpes simplex nei pazienti immunocompetenti.

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per la profilassi delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompromessi.

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per il trattamento della varicella e dell'herpes zoster.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

##### Trattamento delle infezioni da herpes simplex:

Una compressa di aciclovir da 200 mg deve essere presa 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna.

Il trattamento deve essere 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 di midollo osseo) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg di aciclovir o in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

La terapia va iniziata il prima possibile dai primi segni di un'infezione; nel caso di infezioni recidivanti questo dovrebbe avvenire preferibilmente durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompetenti:

Una compressa da 200 mg di aciclovir deve essere presa 4 volte al giorno ad intervalli di circa 6 ore. Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg di aciclovir 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg di aciclovir presi 3 volte al giorno ad intervalli di circa 8 ore o 2 volte al giorno ad intervalli di circa 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 della malattia.

Profilassi delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompromessi:

Una compressa da 200 mg di aciclovir deve essere presa 4 volte al giorno ad intervalli di circa 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 di aciclovir o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione per via endovenosa. La durata della profilassi va considerata in relazione con quella del periodo di rischio.

Trattamento della varicella e delle infezioni da herpes zoster:

Una compressa da 800 mg di aciclovir deve essere presa 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto di midollo osseo) o nei pazienti con diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione per via endovenosa.

La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione: il trattamento dell'herpes zoster produce risultati migliori se iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dell'eruzione cutanea. Il trattamento della varicella in pazienti immunocompetenti deve essere iniziato entro 24 ore dall'esordio dell'eruzione cutanea.

Popolazione pediatrica

Trattamento delle infezioni da herpes simplex e profilassi delle stesse in pazienti immunocompromessi: nei bambini di età pari o superiore a due anni, deve essere somministrato lo stesso dosaggio degli adulti e nei bambini al di sotto dei due anni di età, deve essere somministrata la metà della dose degli adulti.

Per il trattamento delle infezioni del virus dell'herpes neonatale, si raccomanda la somministrazione per via endovenosa.

Trattamento della varicella

bambini di età pari o superiore ai 6 anni:	800 mg di aciclovir 4 volte al giorno.
bambini di età compresa tra 2 e 5 anni:	400 mg di aciclovir 4 volte al giorno.
bambini di età inferiore ai 2 anni:	200 mg di aciclovir 4 volte al giorno.

Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

La dose può essere calcolata in modo più accurato come aciclovir 20 mg/kg di peso corporeo (non superare gli 800 mg) 4 volte al giorno.

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

Pazienti anziani:

Nell'anziano si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere 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.

Nel trattamento 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 medicinale per via endovenosa. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni dell'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 compromissione 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 compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

#### Modo di somministrazione

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse sono per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua.

Assicurarsi che i pazienti trattati con alte dosi di aciclovir siano adeguatamente idratati.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Uso nei pazienti con compromissione renale e nei pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere adattata nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di un adattamento 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 monitorati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

*Idratazione:* occorre prestare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che ricevono alte dosi orali di aciclovir.

Il rischio di compromissione renale è aumentato dall'uso con altri medicinali nefrotossici.

I dati attualmente disponibili da studi clinici non sono sufficienti per concludere che il trattamento con aciclovir riduce l'incidenza di complicanze associate alla varicella in pazienti immunocompetenti.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) 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 medicinale somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Probenecid e cimetidina attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale. Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di mofetil micofenolato, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Uno studio sperimentale su cinque soggetti di sesso maschile indica che la terapia concomitante di aciclovir con **teofillina** aumenta l'AUC della teofillina somministrata del 50%. Si raccomanda di misurarne 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 del trattamento superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

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

Bisogna tuttavia prestare attenzione considerando i potenziali benefici del trattamento contro ogni possibile pericolo. I risultati degli studi di tossicologia riproduttiva sono inclusi al paragrafo 5.3.

##### Allattamento

A seguito della somministrazione 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 durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non ci sono informazioni sull'effetto di aciclovir sulla fertilità delle donne.

In uno studio su 20 pazienti maschi con conta spermatica normale, è stato dimostrato che aciclovir somministrato per via orale a dosi fino a 1 g al giorno per un massimo di sei mesi non ha effetti clinicamente significativi sulla conta spermatica, sulla motilità o sulla morfologia. Vedere studi clinici al paragrafo 5.2.

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

Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo ma il profilo degli eventi avversi deve essere tenuto in considerazione.

#### 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. In aggiunta, 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 da ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ).

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Molto raro: Anemia, leucopenia, trombocitopenia

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: Anafilassi

#### ***Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso***

Comune: Cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Raro: Dispnea

#### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

#### ***Patologie epatobiliari***

Raro: Aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: Epatite, ittero

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

Comune: Prurito, rash (inclusa fotosensibilità)

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

Raro: Angioedema

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

Raro: Incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: Insufficienza renale acuta, dolore renale. Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale e cristalluria.

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

Comune: Affaticamento, febbre

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

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi e segni*

Aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello gastrointestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti inattesi. Dosi accidentali e ripetute di aciclovir somministrate per via orale per parecchi giorni, sono state associate 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 per somministrazione endovenosa.

#### *Trattamento*

I pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce in maniera significativa alla eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa. Codice ATC: J05AB01.

Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, *in vitro* ed *in vivo*, nei confronti dei virus erpetici umani, inclusi il virus *Herpes simplex* (HSV) di tipo I e II e il virus varicella zoster (VZV).

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV 1, HSV 2 e VZV è altamente selettiva. L'enzima timidina chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato, pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la timidina chinasi virale codificata da HSV e VZV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

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 (TK) 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**

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 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e la concentrazione minima ( $C_{ssmin}$ ) è di 1,8 micromolare (0,4 microgrammi/ml). Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la  $C_{ssmax}$ , è, rispettivamente, di 5,3 micromolare (1,2 microgrammi/ml) e di 8 micromolare (1,8 microgrammi/ml) e la ( $C_{ssmin}$ ), è, rispettivamente, di 2,7 micromolare (0,6 microgrammi/ml) e di 4 micromolare (0,9 microgrammi/ml).

Negli adulti, l'emivita terminale di aciclovir somministrato per via endovenosa risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta imm modificata per via renale. La clearance renale di aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose somministrata recuperata nelle urine.

Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Negli adulti, la  $C_{ssmax}$  media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg è rispettivamente di 22,7 micromolare (5,1 microgrammi/ml), 43,6 micromolare (9,8 microgrammi/ml) e 92 micromolare (20,7 microgrammi/ml). I corrispondenti livelli minimi di  $C_{ssmin}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 micromolare (0,5 microgrammi/ml), 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e 10,2 micromolare (2,3 microgrammi/ml).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di  $C_{ssmax}$  e  $C_{ssmin}$  quando al posto della dose di 250 mg/m<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  $C_{ssmax}$  è stata di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la  $C_{ssmin}$  è stata di 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/ml). L'emivita terminale in questi pazienti è di 3,8 ore. 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). Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età assieme ad una diminuzione della clearance della creatinina benché vi sia una lieve modifica dell'emivita plasmatica terminale.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media risulta essere di 19,5 ore. Durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è stata di 5,7 ore. I livelli plasmatici di aciclovir si riducono di circa il 60% durante la dialisi.

I livelli di liquido cerebrospinale sono circa il 50% dei corrispondenti livelli plasmatici. Il legame con le proteine plasmatiche è relativamente basso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche che coinvolgono lo spostamento del sito di legame.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Mutagenesi:

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

#### Cancerogenesi:

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

#### 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.

#### 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.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina [grado 101]  
Sodio amido glicolato [Tipo-A]  
Povidone [K-30]  
Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le compresse di aciclovir sono disponibili in confezioni blister PVC-Alluminio.

Confezioni da:

25, 100 e 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

046032013 - "200 mg compresse" 25 compresse in blister PVC/AL

046032025 - "200 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/AL

046032037 - "200 mg compresse" 500 compresse in blister PVC/AL

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

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Aurobindo Pharma 400 mg compresse

### 12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 400 mg contiene 400 mg di aciclovir.

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

### 13. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse non rivestite da bianche a quasi bianche, rotonde (diametro 11,8 mm), biconvesse, con impresso "AR e 400" separati da una linea di incisione su un lato e lisce sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 14. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 14.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per il trattamento delle infezioni da virus herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'herpes genitale primario e recidivante (con esclusione dell'HSV neonatale e delle gravi infezioni da HSV nei bambini immunocompromessi).

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per la soppressione delle recidive da herpes simplex nei pazienti immunocompetenti.

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per la profilassi delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompromessi.

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per il trattamento della varicella e delle infezioni da herpes zoster.

#### 14.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

##### Trattamento delle infezioni da herpes simplex:

Una compressa da 200 mg deve essere presa 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 del midollo osseo) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg di aciclovir o in alternativa può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

La terapia va iniziata il prima possibile dai primi segni di un'infezione; nel caso di infezioni recidivanti questo dovrebbe avvenire preferibilmente durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompetenti:

Una compressa da 200 mg di aciclovir deve essere presa 4 volte al giorno ad intervalli di circa 6 ore. Molti pazienti possono essere trattati, con successo, con la somministrazione di 400 mg di aciclovir 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg di aciclovir presi 3 volte al giorno ad intervalli di circa 8 ore o 2 volte al giorno ad intervalli di circa 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 della malattia.

Profilassi delle infezioni da herpes simplex nei pazienti immunocompromessi:

Una compressa da 200 mg di aciclovir presa 4 volte al giorno ad intervalli di circa 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 di aciclovir o in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione per via endovenosa.

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

Trattamento della varicella e delle infezioni da herpes zoster:

Una compressa da 800 mg di aciclovir deve essere presa 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

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

La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione: il trattamento dell'herpes zoster produce risultati migliori se iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dell'eruzione cutanea. Il trattamento della varicella in pazienti immunocompetenti deve essere iniziato entro 24 ore dall'esordio dell'eruzione cutanea.

Popolazione pediatrica

Trattamento delle infezioni da herpes simplex e profilassi delle stesse in pazienti immunocompromessi: nei bambini di età pari o superiore a due anni, deve essere somministrato lo stesso dosaggio degli adulti e nei bambini al di sotto dei due anni di età, deve essere somministrata la metà della dose degli adulti.

Per il trattamento delle infezioni del virus dell'herpes neonatale, si raccomanda la somministrazione per via endovenosa.

Trattamento della varicella

bambini di età pari o superiore ai 6 anni:	800 mg di aciclovir 4 volte al giorno.
bambini di età compresa tra 2 e 5 anni:	400 mg di aciclovir 4 volte al giorno.
bambini di età inferiore ai 2 anni:	200 mg di aciclovir 4 volte al giorno.

Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

La dose può essere calcolata in modo più accurato come aciclovir 20 mg/kg di peso corporeo (non superare gli 800 mg) 4 volte al giorno.

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

### Pazienti anziani:

Nell'anziano si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere 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.

Nel trattamento 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 medicinale per via endovenosa. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni dell'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 compromissione 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 compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

### Modo di somministrazione

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse sono per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua.

Assicurarsi che i pazienti trattati con alte dosi di aciclovir siano adeguatamente idratati.

## **14.3 Controindicazioni**

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

## **14.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### *Uso nei pazienti con compromissione renale e nei pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere adattata nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di un adattamentodella 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 monitorati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

*Idratazione:* occorre prestare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che ricevono alte dosi orali di aciclovir.

Il rischio di compromissione renale è aumentato dall'uso con altri medicinali nefrotossici.

I dati attualmente disponibili da studi clinici non sono sufficienti per concludere che il trattamento con aciclovir riduce l'incidenza di complicanze associate alla varicella in pazienti immunocompetenti.

### Sodio

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

#### 14.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi medicinale somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Probenecid e cimetidina attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale. Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di mofetil micofenolato, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

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

#### 14.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici del trattamento superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

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

Bisogna tuttavia prestare attenzione considerando i potenziali benefici del trattamento contro ogni possibile pericolo. I risultati degli studi di tossicologia riproduttiva sono inclusi al paragrafo 5.3.

##### Allattamento

A seguito della somministrazione 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 durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non ci sono informazioni sull'effetto di aciclovir sulla fertilità delle donne.

In uno studio su 20 pazienti maschi con conta spermatica normale, è stato dimostrato che aciclovir somministrato per via orale a dosi fino a 1 g al giorno per un massimo di sei mesi non ha effetti clinicamente significativi sulla conta spermatica, sulla motilità o sulla morfologia.

Vedere studi clinici al paragrafo 5.2.

#### 14.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla

farmacologia del principio attivo ma il profilo degli eventi avversi deve essere tenuto in considerazione.

#### **14.8 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. In aggiunta, 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 da ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ).

##### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Molto raro: Anemia, leucopenia, trombocitopenia

##### ***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: Anafilassi

##### ***Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso***

Comune Cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Raro: Dispnea

##### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

##### ***Patologie epatobiliari***

Raro: Aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: Epatite, ittero

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

Comune: Prurito, rash (inclusa fotosensibilità)

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

Raro: Angioedema

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

Raro: Incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: Insufficienza renale acuta, dolore renale. Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale e cristalluria.

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

Comune: Affaticamento, febbre

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **14.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi e segni*

Aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello gastrointestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti inattesi. Dosi accidentali e ripetute di aciclovir somministrate per via orale per parecchi giorni, sono state associate 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 per somministrazione endovenosa.

### *Trattamento*

I pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce in maniera significativa alla eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## **15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **15.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa. Codice ATC: J05AB01.

Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, *in vitro* ed *in vivo*, nei confronti dei virus erpetici umani, inclusi il virus *Herpes simplex* (HSV) di tipo I e II e il virus varicella zoster (VZV).

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV 1, HSV 2 e VZV è altamente selettiva. L'enzima timidina chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato, pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la timidina chinasi virale codificata da HSV e VZV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

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 (TK) 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.

### **15.2 Proprietà farmacocinetiche**

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 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e la concentrazione minima ( $C_{ssmin}$ ) è di 1,8 micromolare (0,4 microgrammi/ml). Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la  $C_{ssmax}$ , è, rispettivamente, di 5,3 micromolare (1,2 microgrammi/ml) e di 8 micromolare (1,8 microgrammi/ml) e la ( $C_{ssmin}$ ), è, rispettivamente, di 2,7 micromolare (0,6 microgrammi/ml) e di 4 micromolare (0,9 microgrammi/ml).

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

Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Negli adulti, la  $C_{ssmax}$  media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg è rispettivamente di 22,7 micromolare (5,1 microgrammi/ml), 43,6 micromolare (9,8 microgrammi/ml) e 92 micromolare (20,7 microgrammi/ml). I corrispondenti livelli minimi di  $C_{ssmin}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 micromolare (0,5 microgrammi/ml), 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e 10,2 micromolare (2,3 microgrammi/ml).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di  $C_{ssmax}$  e  $C_{ssmin}$  quando al posto della dose di 250 mg/m<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  $C_{ssmax}$  è stata di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la  $C_{ssmin}$  è stata di 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/ml). L'emivita terminale in questi pazienti è di 3,8 ore. 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). Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età assieme ad una diminuzione della clearance della creatinina benché vi sia una lieve modifica dell'emivita plasmatica terminale.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media risulta essere di 19,5 ore. Durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è stata di 5,7 ore. I livelli plasmatici di aciclovir si riducono di circa il 60% durante la dialisi.

I livelli di liquido cerebrospinale sono circa il 50% dei corrispondenti livelli plasmatici. Il legame con le proteine plasmatiche è relativamente basso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche che coinvolgono lo spostamento del sito di legame.

### 15.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Mutagenesi:

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

#### Cancerogenesi:

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

#### 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.

#### 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.

## **16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **16.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina [grado 101]  
Sodio amido glicolato [Tipo-A]  
Povidone [K-30]  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **16.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **16.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **16.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **16.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di aciclovir sono disponibili in confezioni blister PVC-Alluminio da 25 compresse.

### **16.6 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.

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

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

## **18. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

046032049 - "400 mg compresse" 25 compresse in blister PVC/AL

## **19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 21. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Aurobindo Pharma 800 mg compresse

### 22. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 800 mg contiene 800 mg di aciclovir.

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

### 23. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da bianche a quasi bianche, oblunghe, biconvesse, non rivestite, con impresso "AR e 800" separate da una linea di incisione su un lato e lisce sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali. Dimensione 21 mm x 10 mm.

### 24. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 24.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato per il trattamento delle infezioni da varicella e infezioni da herpes zoster (con esclusione dell'HSV neonatale e delle gravi infezioni da HSV nei bambini immunocompromessi).

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse è indicato in bambini con età superiore ai 6 anni.

#### 24.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Trattamento delle infezioni da virus della varicella e da herpes zoster:

Una compressa da 800 mg deve essere presa 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna.

Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

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

La terapia va iniziata il più presto possibile dopo la comparsa dell'infezione: il trattamento dell'herpes zoster produce risultati migliori se iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dell'eruzione cutanea. Il trattamento della varicella in pazienti immunocompetenti deve essere iniziato entro 24 ore dall'esordio dell'eruzione cutanea.

##### Popolazione pediatrica

##### Trattamento della varicella:

bambini di età pari o superiore ai 6 anni: 800 mg di aciclovir 4 volte al giorno.

Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa il trattamento dell'herpes zoster nei bambini immunocompetenti.

Per il trattamento del virus dell'herpes neonatale, si raccomanda la somministrazione di aciclovir 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 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.

Nel trattamento delle infezioni dell'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 compromissione 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 compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

#### Modo di somministrazione

Aciclovir Aurobindo Pharma compresse sono per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua.

Assicurarsi che i pazienti trattati con alte dosi di aciclovir siano adeguatamente idratati.

### **24.3 Controindicazioni**

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

### **24.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Uso nei pazienti con compromissione renale e nei pazienti anziani*

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere adattata nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di un adattamento 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 monitorati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

*Idratazione:* occorre prestare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che ricevono alte dosi di aciclovir.

Il rischio di compromissione renale è aumentato dall'uso con altri medicinali nefrotossici.

I dati attualmente disponibili da studi clinici non sono sufficienti per concludere che il trattamento con aciclovir riduce l'incidenza di complicanze associate alla varicella in pazienti immunocompetenti.

#### Sodio

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

### **24.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi medicinale somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Probenecid e cimetidina attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale. Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e di mofetil micofenolato, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

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

## **24.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici del trattamento superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica.

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

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

Bisogna tuttavia prestare attenzione considerando i potenziali benefici del trattamento contro ogni possibile pericolo. I risultati degli studi di tossicologia riproduttiva sono inclusi al paragrafo 5.3.

### Allattamento

A seguito della somministrazione 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 durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono informazioni sull'effetto di aciclovir sulla fertilità delle donne.

In uno studio su 20 pazienti maschi con conta spermatica normale, è stato dimostrato che aciclovir somministrato per via orale a dosi fino a 1 g al giorno per un massimo di sei mesi non ha effetti clinicamente significativi sulla conta spermatica, sulla motilità o sulla morfologia.

Vedere studi clinici al paragrafo 5.2.

## **24.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo ma il profilo degli eventi avversi deve essere tenuto in considerazione.

## **24.8 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. In aggiunta, 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 da ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ).

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Molto raro: Anemia, leucopenia, trombocitopenia

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: Anafilassi

#### ***Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso***

Comune: Cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Raro: Dispnea

#### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

#### ***Patologie epatobiliari***

Raro: Aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: Epatite, ittero

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

Comune: Prurito, rash (inclusa fotosensibilità)

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

Raro: Angioedema

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

Raro: Incrementi dell'azotemia e della creatinina

Molto raro: Insufficienza renale acuta, dolore renale. Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale e cristalluria.

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

Comune: Affaticamento, febbre

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

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

## **24.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi e segni**

Aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello gastrointestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti inattesi. Dosi accidentali e ripetute di aciclovir somministrate per via orale per parecchi giorni, sono state associate 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 per somministrazione endovenosa.

### Trattamento

I pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce in maniera significativa alla eliminazione di aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## **25. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **25.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa. Codice ATC: J05AB01.

Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, *in vitro* ed *in vivo*, nei confronti dei virus erpetici umani, inclusi il virus Herpes simplex (HSV) di tipo I e II e il virus varicella zoster (VZV).

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV 1, HSV 2 e VZV è altamente selettiva. L'enzima timidina chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato, pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la timidina chinasi virale codificata da HSV e VZV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. Aciclovir tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

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 (TK) 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 chiara.

### **25.2 Proprietà farmacocinetiche**

Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo steady state ( $C_{ssmax}$ ), dopo dosi di 800 mg di aciclovir ogni 4 ore è di 8 micromolare (1,8 microgrammi/ml) ed equivalente a livelli plasmatici di 4 micromolare (0,9 microgrammi/ml).

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

Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Negli adulti, la  $C_{ssmax}$  media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg è rispettivamente di 22,7 micromolare (5,1 microgrammi/ml), 43,6 micromolare (9,8 microgrammi/ml)

e 92 micromolare (20,7 microgrammi/ml). I corrispondenti livelli minimi di  $C_{ssmin}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 micromolare (0,5 microgrammi/ml), 3,1 micromolare (0,7 microgrammi/ml) e 10,2 micromolare (2,3 microgrammi/ml).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di  $C_{ssmax}$  e  $C_{ssmin}$  quando al posto della dose di 250 mg/m<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  $C_{ssmax}$  è stata di 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la  $C_{ssmin}$  è stata di 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/ml). L'emivita terminale in questi pazienti è di 3,8 ore. 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). Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età assieme ad una diminuzione della clearance della creatinina benché vi sia una lieve modifica dell'emivita plasmatica terminale.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media risulta essere di 19,5 ore. Durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è stata di 5,7 ore. I livelli plasmatici di aciclovir si riducono di circa il 60% durante la dialisi.

I livelli di liquido cerebrospinale sono circa il 50% dei corrispondenti livelli plasmatici. Il legame con le proteine plasmatiche è relativamente basso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche che coinvolgono lo spostamento del sito di legame.

### 25.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Mutagenesi:

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

#### Cancerogenesi:

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

#### 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.

#### 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.

## 26. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 26.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina [grado 101]  
Sodio amido glicolato [Tipo-A]  
Povidone [K-30]  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### 26.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### **26.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **26.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **26.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di aciclovir sono disponibili in confezioni blister PVC-Alluminio.

Confezioni da:

35, 100 e 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **26.6 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.

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

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

## **28. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

046032052 - "800 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/AL

046032064 - "800 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/AL

046032076 - "800 mg compresse" 500 compresse in blister PVC/AL

## **29. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **30. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**