

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVIX 800 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Aciclovir mg 800

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex della pelle e delle mucose compreso l'Herpes genitalis primario e ricorrente.
- per la soppressione delle recidive da Herpes simplex nei pazienti immunocompetenti
- per la profilassi delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompromessi
- per il trattamento delle infezioni da Herpes zoster

4.2. Posologia e modo di somministrazione ADULTI

Terapia delle infezioni da Herpes simplex nell'adulto: 400 mg ($\frac{1}{2}$ compressa) 3 volte al giorno ad intervalli di circa 8 ore. Il trattamento va continuato per 5 giorni, ma può rendersi necessario un prolungamento nei casi di infezioni primarie gravi. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad esempio dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 800 mg. La terapia va iniziata prima possibile e, nel caso di infezioni ricorrenti, preferibilmente durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompetenti: 400 mg ($\frac{1}{2}$ compressa) 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 AVIX. La terapia dovrebbe essere interrotta periodicamente ad intervalli da 6 o 12 mesi, per poter osservare eventuali mutamenti nella storia naturale della malattia.

Profilassi delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompromessi: 400 mg ($\frac{1}{2}$ compressa) 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore. La durata della profilassi va considerata in relazione con quella del periodo di rischio.

Trattamento delle infezioni da Herpes zoster: 800 mg 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna. Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione, infatti il trattamento ottiene risultati migliori se instaurato all'apparire delle prime lesioni.

BAMBINI

Per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex, e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi, nei bambini di età superiore a 2 anni, il dosaggio è simile a quello degli adulti. Sotto i 2 anni il dosaggio è ridotto della metà.

ANZIANI

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con il diminuire della clearance della creatinina associato all'avanzare dell'età. Nei pazienti che assumono alte dosi di AVIX per via orale, deve essere mantenuta una adeguata idratazione. In particolare il prodotto non va usato in pazienti anziani con funzionalità renale compromessa.

Insufficienza renale

Nel trattamento delle infezioni da Herpes simplex, in pazienti con ridotta funzionalità renale la posologia orale raccomandata non dovrebbe causare un accumulo di Aciclovir al di sopra dei livelli ritenuti accettabili per la somministrazione del farmaco per via endovenosa. Tuttavia, in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

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

4.3. Controindicazioni

Aciclovir compresse, sospensione e i.v. per infusione sono controindicati in pazienti con nota ipersensibilità all'Aciclovir, al valaciclovir o ad uno degli eccipienti.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza dal farmaco. Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Uso in pazienti con funzionalità renale ridotta e negli anziani:

L'Aciclovir è eliminato per clearance renale, perciò la dose deve essere ridotta in pazienti con funzionalità renale ridotta (vedi sezione 4.2). In pazienti anziani è probabile che ci sia una funzionalità renale ridotta per cui è necessario prendere in considerazione una riduzione della dose in questo gruppo di pazienti. Sia i pazienti anziani che i pazienti con funzionalità renale ridotta sono a maggiore rischio di effetti indesiderati neurologici per cui dovrebbero essere monitorati accuratamente per evidenziare questi effetti. Nei casi riportati, queste reazioni erano generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento (vedi sezione 4.8).

Cicli ripetuti o prolungati di Aciclovir in individui gravemente immunocompromessi possono produrre la selezione di ceppi di virus con ridotta sensibilità che possono non rispondere al trattamento continuato di Aciclovir (vedi sezione 5.1).

Stato di idratazione: si dovrebbe fare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che ricevono alte dosi orali di Aciclovir.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nessuna interazione clinicamente significativa è stata riportata.

L'Aciclovir viene eliminato essenzialmente immodificato nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Tutte le sostanze somministrate contestualmente che competono con questo meccanismo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di Aciclovir.

Il **Probenecid** e la **Cimetidina** aumentano l'AUC dell'Aciclovir mediante questo meccanismo e riducono la clearance renale dell'Aciclovir. Allo stesso modo aumenti dell'AUC plasmatica dell'Aciclovir e del metabolita inattivo di **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressore usato nei pazienti trapiantati, sono stati osservati quando le sostanze vengono somministrate insieme. Tuttavia non è necessario nessun aggiustamento di dosaggio dato l'ampio indice terapeutico dell'Aciclovir.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Fertilità

Vedi Studi clinici nella sezione 5.2

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi sulle due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti dell'Aciclovir sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna, l'AVIX non ha mostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Gravidanza

L'uso dell'Aciclovir dovrebbe essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici superano la possibilità di rischi sconosciuti.

Un monitoraggio sulle gravidanze successivo alla commercializzazione dell'Aciclovir ha documentato gli esiti delle gravidanze in donne trattate con ogni formulazione di Aciclovir. I risultati di questo monitoraggio non hanno mostrato un aumento del numero dei difetti alla nascita fra soggetti trattati con Aciclovir rispetto alla popolazione generale e tutti i difetti alla nascita non mostravano unicità o modelli costanti tali da suggerire una causa comune.

La somministrazione per via sistemica di Aciclovir nel coniglio o nel ratto non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni. In una prova sperimentale non compresa nei classici test di teratogenesi si sono osservate anomalie del feto dopo dosi sottocutanee di Aciclovir così elevate da produrre effetti tossici nella madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Allattamento

In seguito a somministrazione di 200 mg di Aciclovir per cinque volte al giorno, l'Aciclovir è stato rinvenuto nel latte materno a concentrazioni da 0.6 a 4.1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Tali livelli esporrebbero potenzialmente i lattanti a dosaggi di Aciclovir fino a 0.3 mg/kg/die. Si consiglia cautela nel caso in cui l'Aciclovir venga somministrato a donne in allattamento.

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

Lo stato clinico del paziente ed il profilo degli effetti negativi dell' Aciclovir dovrebbero essere considerati nel valutare la capacità del paziente di guidare o di usare macchinari.

Non vi sono studi condotti sugli effetti di Aciclovir sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre un effetto dannoso su tali attività non può essere previsto dalla farmacologia del principio attivo.

4.8. Effetti indesiderati

Di seguito sono riportate le categorie di frequenza associate agli effetti indesiderati. Per molti effetti non erano disponibili dati pertinenti per la stima dell'incidenza. In aggiunta l'incidenza degli effetti indesiderati può variare in relazione all'indicazione.

E' stata adottata la seguente convenzione per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza:

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

Disturbi del sistema linfatico ed ematici

Molto rari: Anemia, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rari: anafilassi

Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso

Comuni: mal di testa, vertigini

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

I suddetti effetti sono generalmente reversibili e di solito sono riportati in pazienti con funzionalità renale ridotta o con altri fattori predisponenti (vedi sezione 4.4.)

Disturbi respiratori, toracici e del mediastino

Rari: dispnea

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

Disturbi epato-biliari

Rari: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi correlati al fegato

Molto rari: epatite, itterizia

Disturbi dei tessuti sub cutanei e della pelle

Comuni: prurito, eruzione cutanea (incluso fotosensibilità)

Non comuni: orticaria, perdita di capelli diffusa e repentina.

La repentina e diffusa perdita di capelli è associata ad un'ampia varietà di malattie e di medicinali, per cui è incerta la relazione degli effetti secondari con la terapia di Aciclovir.

Rari: angioedema

Disturbi urinari e renali

Rari: aumenti dell'urea ematica e della creatinina

Molto rari: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato all'insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: Stanchezza, febbre

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'Aciclovir è solo in parte assorbito dal tratto gastrointestinale. Pazienti che hanno ingerito sovradosaggi fino a 20 g di Aciclovir normalmente non hanno avuto effetti tossici. Sovradosaggi orali ripetuti e accidentali di Aciclovir per vari giorni sono stati associati ad effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) ed effetti neurologici (mal di testa e confusione) Il sovradosaggio di aciclovir per endovena ha comportato aumenti della creatinina sierica, dell'azotemia e la conseguente insufficienza renale. In associazione al sovradosaggio sono stati descritti effetti neurologici comprendenti stato confusionale, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma.

Trattamenti

I pazienti dovrebbero essere sottoposti a stretto controllo per sintomi di tossicità. L'emodialisi aumenta significativamente la rimozione dell'Aciclovir dal sangue e può inoltre essere considerata un'opzione in caso di sintomi di sovradosaggio.

5.0.- PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: antivirali per uso sistemico ad azione diretta

Codice ATC: J05AB01

L'Aciclovir è un antivirale altamente attivo, contro il virus Herpes simplex tipo 1 e 2 Varicella zoster. La tossicità per le cellule ospiti è scarsa. Una volta entrato nella cellula infettata dall'Herpes, l'Aciclovir viene trasformato nel composto attivo Aciclovir trifosfato.

Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla timidina chinasi codificata dal virus. L'Aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-virale senza interferire con i normali processi cellulari.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di circa 0,68 mcg/ml e la concentrazione minima è di 0,36 mcg/ml. Dopo dosi di 800 mg ogni 4 ore le stesse concentrazioni sono di circa 1,56 mcg/ml e 0,79 mcg/ml rispettivamente.

Dagli studi con Aciclovir somministrato per via endovenosa l'emivita del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta immodificata 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-carbossi-metossi-metilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita media è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita media dell'Aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli plasmatici di circa il 60%.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta. La DL50 orale è di 10.000 mg/Kg nel topo e di 20.000 mg/Kg nel ratto.

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

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

6.0.- INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, Carbossimetilcellulosa sodica, Cellulosa microcristallina , Magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non ci sono state incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

AVIX compresse da 800 mg, astuccio da 35 compresse divisibili.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

I.BIR.N. - Istituto Bioterapico Nazionale S.r.l.

Via Vittorio Grassi 9/15 - 00155 Roma

8.-NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N. 028619031

9.-DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE :

NOVEMBRE 1994

**10.-DATA DI REVISIONE DEL TESTO:
Luglio 2011**

Agenzia Italiana del Farmaco