

RCP CIVRAL

USO ORALE

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIVRAL 400 mg compresse

CIVRAL 8 g/100 ml sospensione orale

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CIVRAL 400 mg compresse - Una compressa contiene:

Principio attivo: aciclovir 400,0 mg.

CIVRAL 8 g/100 ml sospensione orale - 5 ml di sospensione contengono:

Principio attivo: aciclovir 400,0 mg.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse, sospensione orale.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIVRAL è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da 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);
- 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

Dosaggio negli adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex: mezza compressa da 400 mg o 2,5 ml di sospensione 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 immuno-compromessi (p. es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg in compresse o 5 ml della sospensione o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco 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.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immunocompetenti: mezza compressa da 400 mg o 2,5 ml di sospensione 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Molti pazienti possono essere trattati con successo con la somministrazione di 400 mg in compresse o 5 ml della sospensione 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore. Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg o 2,5 ml 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 CIVRAL.

La terapia dovrebbe essere interrotta periodicamente ad intervalli da 6 a 12 mesi, per poter osservare eventuali mutamenti nella storia naturale della malattia.

Profilassi delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immuno-compromessi: mezza compressa da 400 mg o 2,5 ml di sospensione 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Nei pazienti gravemente immuno-compromessi (ad. es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg in compresse o 5 ml della sospensione o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa.

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

Trattamento dell'Herpes Zoster e della varicella: 800 mg in compresse (2 compresse da 400 mg) o 10 ml della sospensione 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna.

Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni.

Nei pazienti gravemente immuno-compromessi (ad es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione del farmaco per via endovenosa.

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

Dosaggio nei 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 due anni il dosaggio è ridotto della metà. Fanno eccezione le gravi infezioni da HSV negli immunocompromessi, per le quali Civral non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Dosaggio negli anziani

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

Nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale, deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Dosaggio nei pazienti con compromissione renale

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

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 compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare il dosaggio a 200 mg di aciclovir, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni da herpes zoster si raccomanda di aggiustare il dosaggio a 800 mg di aciclovir in compresse (2 compresse da 400 mg) 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 in compresse (2 compresse da 400 mg) 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 compresa tra 10 e 25 ml/min).

4.3 Controindicazioni

CIVRAL compresse e CIVRAL sospensione orale sono controindicati nei pazienti con ipersensibilità ad aciclovir, a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale.

Il rischio di compromissione renale aumenta con l'uso di altri farmaci nefrotossici.

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione renale

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 esposti ad un aumentato rischio di sviluppare effetti collaterali a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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

Sospensione orale: agitare la sospensione prima dell'uso.

CIVRAL sospensione orale contiene metilparaidrossibenzoato e propilparaidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche di tipo ritardato)

CIVRAL sospensione orale contiene sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Il sorbitolo può avere un moderato effetto lassativo ed il suo valore calorico è di 2,6 kcal/g

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Il **probenecid** e la **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) 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 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 condotto su cinque soggetti maschi indica che la concomitante terapia con aciclovir aumenta l'AUC della **teofillina** totale somministrata di circa il 50%. Si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di teofillina durante la terapia concomitante con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti dell'Aciclovir sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. CIVRAL non ha mostrato di aver effetto sul numero, la morfologia e la mortalità degli spermatozoi nell'uomo (vedere "Studi clinici" al paragrafo 5.2)

Gravidanza

Poiché i dati clinici circa la somministrazione in gravidanza sono limitati, durante tale periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in casi di assoluta necessità sotto il diretto controllo medico e 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 CIVRAL dopo la commercializzazione. Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti a CIVRAL 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.

In test convenzionali, internazionalmente accettati, la somministrazione sistemica di aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

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

Allattamento

Dati clinici limitati mostrano che, dopo la somministrazione di CIVRAL durante l'allattamento, l'Aciclovir si ritrova nel latte materno; pertanto va evitato l'uso del prodotto durante l'allattamento. A seguito della somministrazione, per via orale, di 200 mg di aciclovir, 5 volte/die, si è osservata la presenza di aciclovir, nel latte materno, a concentrazioni pari a 0,6-4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Tali livelli esporrebbero, potenzialmente, i lattanti, a dosi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Pertanto, si consiglia cautela nell'uso di CIVRAL durante l'allattamento.

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

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

La condizione clinica del paziente e il profilo degli eventi avversi di CIVRAL 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 CIVRAL sulla capacità di guida e di operare su macchinari. Inoltre, non è possibile predire un possibile effetto dannoso del farmaco su tali attività, 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 $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, molto raro $< 1/10.000$.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, vertigini

Molto raro: agitazione, 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).

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

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 tossici.

Sovradosaggi accidentali e ripetuti di aciclovir per via orale, protrattisi per parecchi giorni, sono stati associati ad effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) e ad effetti neurologici (cefalea e stato confusionale).

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 via 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 una opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico ad azione diretta - Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC: J05AB01.

Modalità d'azione

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 1 e 2, il virus Varicella zoster (VZV), il virus Epstein Barr (EBV) e il citomegalovirus (CMV).

In colture cellulari, 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.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2, VZV, EBV e CMV 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, VZV ed EBV 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.

Effetti farmacodinamici

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

La maggior parte dei ceppi virali isolati, con ridotta sensibilità, mostravano un deficit relativo di timidina chinasi virale; tuttavia, si sono osservati anche ceppi con timidina chinasi o DNA polimerasi virali alterate. Anche l'esposizione, in vitro, ad aciclovir, di ceppi di HSV isolati, può associarsi alla comparsa di ceppi meno sensibili. La relazione esistente tra la sensibilità, determinata in vitro, dei ceppi di HSV isolati e la risposta clinica alla terapia con aciclovir, non è chiarita. Tutti i pazienti devono essere avvertiti di cercare di evitare ogni possibile trasmissione del virus in particolar modo quando siano presenti lesioni in fase attiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e la concentrazione minima (C_{ssmin}) è di 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$).

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

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

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/m² si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m² una dose di 10 mg/kg. Nei neonati 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 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) e la C_{ssmin} è stata di 10,1 μM (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 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e una C_{min} 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

Distribuzione

I livelli del farmaco nel liquor corrispondono circa al 50% di quelli plasmatici. Il legame alle proteine plasmatiche è relativamente scarso (dal 9 al 33%) e non sono previste interazioni farmacologiche dovute a spostamenti dal sito di legame.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

Eliminazione

Negli adulti aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco 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.

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 è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli si riducono mediamente di circa il 60% durante la dialisi.

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

Studi hanno dimostrato che non vi sono modificazioni evidenti nella farmacocinetica di aciclovir o di zidovudina quando entrambi vengono somministrati contemporaneamente in pazienti affetti da HIV.

Studi clinici

Non vi sono informazioni sugli effetti di aciclovir formulazioni orali o soluzione per infusione sulla fertilità nella donna. In uno studio su 20 pazienti di sesso maschile con una normale conta degli spermatozoi, la somministrazione orale di aciclovir a dosi fino ad 1 g al giorno, fino a sei mesi, ha mostrato di non avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

5.3 - Dati preclinici di sicurezza

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.

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.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

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

CIVRAL 400 mg compresse:

Cellulosa microcristallina; sodio glicolato amido; polivinilpirrolidone; ossido di ferro rosso (E172); magnesio stearato.

CIVRAL 8 g/100 ml sospensione orale:

Sorbitolo (70% non cristallizzabile); glicerolo; cellulosa dispersibile; metile p-idrossibenzoato; propile p-idrossibenzoato; aroma arancio; acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 36 mesi

Sospensione orale: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse: conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CIVRAL compresse: blister Al/Al termosaldato.

CIVRAL sospensione orale: flacone di vetro neutro tipo III, di colore ambra e di adatta capacità, chiuso con tappo a vite di colore bianco fornito di guarnizione farmaceutica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

CIVRAL compresse: inghiottire la compressa (o mezza compressa per il dosaggio da 200 mg) tal quale con l'aiuto dell'acqua.

CIVRAL sospensione orale: agitare energicamente il flacone prima dell'uso. Con l'aiuto del misurino accluso alla confezione è possibile dosare la quantità di Aciclovir a seconda della dose desiderata:

1,25 ml: 100 mg

2,50 ml: 200 mg

5,00 ml: 400 mg

10,0 ml: 800 mg

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO ORALE

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PHARMABER S.r.l., Corso Magenta, 32 – 20123 Milano

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

CIVRAL 400 mg compresse - 25 compresse A.I.C. n. 028920039

CIVRAL 8 g/100 ml sospensione orale 1 flacone da 100 ml A.I.C. n. 028920027

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

CIVRAL compresse: 15.11.1994 / Rinnovo maggio 2009

CIVRAL sospensione orale: 15.11.1994 / Rinnovo maggio 2009

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIVRAL 250 mg polvere per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CIVRAL 250 mg polvere per soluzione per infusione

Un flaconcino contiene:

Principio attivo: aciclovir 250 mg

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da Herpes Simplex e da Varicella Zoster in pazienti immunocompromessi. Profilassi delle infezioni da Herpes Simplex in pazienti gravemente immunocompromessi. Forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella Zoster e forme gravi di Herpes genitalis primario in soggetti con normale funzione immunitaria. Encefalite da Herpes Simplex, con limitazione dell'impiego agli ospedali e Case di cura.

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex nei neonati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: infusione lenta in un tempo di almeno 1 ora.

Adulti

Nelle infezioni da Herpes simplex (con l'eccezione dell'encefalite erpetica) e nelle forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella-zoster (in caso di normale funzione immunitaria) il dosaggio è di 5 mg/kg ogni 8 ore, purché la funzione renale non sia compromessa (vedere Pazienti con funzionalità renale compromessa). Nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus Varicella-zoster ed in quelli con encefalite da virus Herpes simplex, il dosaggio è di 10 mg/kg ogni 8 ore, purché la funzione renale non sia compromessa (vedere Pazienti con funzionalità renale compromessa).

Ai pazienti obesi deve essere somministrata la dose raccomandata negli adulti facendo riferimento a peso corporeo ideale piuttosto che quello effettivo.

Bambini

La dose di CIVRAL soluzione per infusione nei bambini tra i 3 mesi ed i 12 anni è calcolata in base alla superficie corporea.

Nei bambini di 3 mesi di età o più con infezioni da Herpes simplex (con l'eccezione dell'encefalite erpetica) ed in quelli con forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella-zoster (in caso di normale funzione immunitaria) il dosaggio è di 250 mg/m² di superficie corporea ogni 8 ore, purché la funzione renale non sia compromessa.

Nei bambini immunocompromessi con infezioni da virus Varicella-zoster ed in quelli con encefalite da virus Herpes simplex, il dosaggio è di 500 mg/m² ogni 8 ore purché la funzione renale non sia compromessa.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

Neonati e bambini fino a tre mesi di età

La dose di CIVRAL soluzione per infusione nei neonati e nei bambini fino a tre mesi di età deve essere calcolata sulla base del peso corporeo.

La dose raccomandata per il trattamento dei neonati con nota o sospetta infezione da herpes neonatale è di 20 mg/kg di peso corporeo di aciclovir soluzione iniettabile ogni 8 ore per 21 giorni nel caso di malattia diffusa e a livello del sistema nervoso centrale o per 14 giorni nel caso di malattia limitata alla cute e alle mucose.

I neonati e i bambini con una funzione renale compromessa richiedono una modifica appropriata della dose in base al grado di compromissione renale (vedere Pazienti con funzionalità renale compromessa).

Anziani

Si deve tener conto della possibilità di una compromissione renale e di conseguenza il dosaggio deve essere modificato (vedere Pazienti con funzionalità renale compromessa).

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir soluzione per infusione nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

L'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale si basa sulla clearance della creatinina in unità di ml/min negli adulti e adolescenti e in unità di ml/min/1,73m² per i neonati e i bambini di età inferiore ai 13 anni.

Aggiustamenti del dosaggio negli adulti e adolescenti:

Clearance della creatinina	Dosaggio
da 25 a 50 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) ogni 12 ore.
da 10 a 25 ml/min	Si raccomanda di usare le dosi previste (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) ogni 24 ore.
da 0 (anuria) a 10 ml/min	Nei pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose raccomandata (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) va dimezzata (2,5 o 5 mg/kg o 250 mg/m ²) e somministrata ogni 24 ore. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (5 o 10 mg/kg o 500 mg/m ²) va dimezzata (2,5 o 5 mg/kg o 250 mg/m ²) e somministrata ogni 24 ore e dopo la dialisi.

Aggiustamenti del dosaggio nei neonati e nei bambini:

Clearance della creatinina	Dosaggio
da 25 a 50 ml/min/1,73m ²	Si raccomanda di usare le dosi previste (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) ogni 12 ore.
da 10 a 25 ml/min/1,73m ²	Si raccomanda di usare le dosi previste (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) ogni 24 ore.
da 0 (anuria) a 10 ml/min/1,73m ²	Nei pazienti sottoposti a dialisi continua ambulatoriale peritoneale la dose raccomandata (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose raccomandata (250 o 500 mg/m ² di superficie corporea o 20 mg/kg di peso corporeo) va dimezzata e somministrata ogni 24 ore e dopo la dialisi.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

Durata

La somministrazione va continuata per 5 giorni; tuttavia la sua durata può essere modificata in base alle condizioni del paziente ed alla risposta terapeutica. Nella terapia dell'encefalite erpetica la somministrazione va continuata per 10 giorni. Nel trattamento dell'herpes neonatale la somministrazione va continuata per 14 giorni per le infezioni mucocutanee (cute-occhio-bocca) e per 21 giorni per la malattia diffusa e per la malattia a livello del sistema nervoso centrale.

La durata della somministrazione profilattica di Civral soluzione iniettabile è determinata dal periodo di rischio.

Ricostituzione

Il contenuto di ogni flaconcino di CIVRAL deve essere sciolto in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione fisiologica, agitando delicatamente sino a che il contenuto si sia completamente dissolto. Ciò consente di ottenere una soluzione di 25 mg/ml di aciclovir.

Somministrazione

La dose richiesta di CIVRAL deve essere somministrata per fleboclisi lenta in un intervallo di tempo di 1 ora.

Dopo la ricostituzione, CIVRAL può essere somministrato mediante una pompa per infusione a velocità controllata.

In alternativa, la soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita sino a raggiungere una concentrazione di aciclovir non superiore a 5 mg/ml (0,5% p/v), e somministrata tramite fleboclisi:

- aggiungere il volume richiesto di soluzione ricostituita al liquido di infusione scelto, come specificato di seguito, ed agitare bene per assicurare una adeguata miscelazione;
- nei bambini e nei neonati, nei quali è opportuno mantenere il volume dei fluidi per infusione al minimo, si raccomanda che la diluizione avvenga aggiungendo 4 ml di soluzione ricostituita (100 mg di aciclovir) a 20 ml di soluzione per fleboclisi;
- negli adulti si raccomanda di utilizzare contenitori per fleboclisi in cui siano presenti 100 ml di soluzione per fleboclisi, anche quando ciò comporti una concentrazione di aciclovir sostanzialmente al di sotto di 0,5% p/v. Pertanto un contenitore per fleboclisi da 100 ml può essere utilizzato per qualsiasi dose di aciclovir compresa tra 250 mg e 500 mg (10 e 20 ml di soluzione ricostituita rispettivamente) ma un secondo contenitore deve essere utilizzato per dosi comprese tra 500 mg e 1000 mg.

Dopo diluizione, in accordo con quanto sopra specificato, CIVRAL è compatibile con i seguenti liquidi perfusionali e stabile fino a 12 ore a temperatura ambiente (fra 15 e 25 °C):

- Sodio cloruro (0,9% p/v)
- Glucosio con sodio cloruro I (rispettivamente 4,7% p/v e 0,18% p/v)
- Glucosio con sodio cloruro III (rispettivamente 2,75% p/v e 0,45% p/v)
- Ringer lattato.

Nel caso compaia torbidità o presenza di cristalli nella soluzione prima o durante la somministrazione, la soluzione deve essere scartata.

Poiché vi è assenza di qualsiasi conservante antimicrobico, la ricostituzione e la diluizione devono essere condotte in asepsi, immediatamente prima dell'uso ed ogni residuo inutilizzato deve essere scartato. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata.

4.3 Controindicazioni

Aciclovir soluzione per infusione è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir, valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione nei pazienti che assumono CIVRAL soluzione iniettabile o elevate dosi di aciclovir per via orale.

La somministrazione per via endovenosa deve avvenire mediante infusione lenta in almeno un'ora per evitare la precipitazione di aciclovir a livello renale; l'iniezione rapida o tramite bolo deve essere evitata.

Il rischio di compromissione renale è aumentato dall'uso di altri farmaci nefrotossici. Cautela è richiesta nella somministrazione di CIVRAL soluzione iniettabile con altri farmaci nefrotossici.

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione renale:

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 sia i pazienti con compromissione renale sono esposti ad un aumentato rischio di sviluppo di effetti indesiderati a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di questi effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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

In pazienti sottoposti a trattamento con aciclovir soluzione iniettabile per infusione ai dosaggi più elevati (ad esempio per la terapia dell'encefalite erpetica), dovrà essere posta particolare attenzione alla funzionalità renale, particolarmente in caso di pazienti con scarsa idratazione o con funzione renale compromessa. Il farmaco non deve essere iniettato rapidamente in vena ma somministrato per fleboclisi lenta in almeno 1 ora.

Aciclovir soluzione per infusione ricostituito ha un pH di circa 11,0 e non può pertanto essere somministrato per via orale.

Il prodotto contiene sodio (26 mg, circa 1,13 mmol).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Il **probenecid** e la **cimetidina** attraverso questo meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e, quindi, ne diminuiscono la clearance renale.

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

Nei pazienti che ricevono CIVRAL per via endovenosa è richiesta cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali che competono con aciclovir attraverso la via di eliminazione a causa del potenziale incremento dei livelli plasmatici di uno o di entrambi i farmaci o dei loro metaboliti. Si sono evidenziati incrementi nelle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo del **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti trapiantati, quando i medicinali sono somministrati assieme.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

Se si somministra contemporaneamente **litio** con elevate dosi di aciclovir per via endovenosa, la concentrazione serica di litio deve essere strettamente monitorata a causa del rischio di tossicità associato al litio.

Si richiede attenzione (mediante monitoraggio dei cambiamenti nella funzionalità renale) qualora venga somministrato CIVRAL per via endovenosa assieme a farmaci che influiscono su altri aspetti della fisiologia renale (ad esempio **ciclosporina**, **tacrolimus**).

Uno studio sperimentale condotto su cinque soggetti maschi indica che la concomitante terapia con aciclovir aumenta l'AUC della teofillina totale somministrata di circa il 50%. Si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di **teofillina** durante la terapia concomitante con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Vedere Studi clinici paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

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 CIVRAL, dopo la commercializzazione.

Tali osservazioni non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie alla nascita tra i soggetti esposti a CIVRAL 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.

In test convenzionali, internazionalmente accettati, la somministrazione sistemica di aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

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

Allattamento

A seguito della somministrazione per via orale di 200 mg di aciclovir, 5 volte/die, si è osservata la presenza di aciclovir nel latte materno a concentrazioni pari a 0,6-4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Tali livelli esporrebbero potenzialmente i lattanti a dosi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. È consigliabile, pertanto, una certa cautela nel caso di somministrazione di CIVRAL durante l'allattamento.

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

CIVRAL soluzione iniettabile è prevalentemente usato nei pazienti ospedalizzati e le informazioni sulla capacità di guidare e di operare su macchinari non sono generalmente rilevanti.

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di CIVRAL sulla capacità di guidare o sulla capacità di operare su macchinari.

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 attendibili per calcolare l'esatta incidenza. Inoltre l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione.

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$; non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: diminuzione degli indici ematologici (anemia, trombocitopenia e leucopenia)

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Molto raro: cefalea, capogiri, agitazione, stato confusionale, tremori, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sopore, encefalopatia, coma

I suddetti eventi, sono di solito reversibili e si verificano generalmente in pazienti con compromissione renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Comune: flebite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito

Molto raro: diarrea, dolore addominale

Patologie epatobiliari

Comune: innalzamenti reversibili degli enzimi epatici

Molto raro: innalzamenti reversibili della bilirubina, ittero, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, orticaria, rash (inclusa fotosensibilità)

Molto raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Comune: aumenti dell'azotemia e della creatinina

Si ritiene che i rapidi aumenti dei livelli dell'azotemia e della creatinina siano correlati al picco dei livelli plasmatici e allo stato di idratazione del paziente. Per evitare questo effetto il farmaco non deve essere somministrato per iniezione endovenosa in bolo ma mediante infusione lenta in un intervallo di tempo di almeno un'ora.

Molto raro: compromissione renale, insufficienza renale acuta, dolore renale.

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione dei pazienti. La compromissione renale generalmente risponde rapidamente alla reidratazione del paziente e/o alla riduzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco. La progressione ad insufficienza renale acuta può, comunque, verificarsi in casi eccezionali.

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: affaticamento, febbre, reazioni infiammatorie locali

Gravi reazioni infiammatorie locali, che portano talvolta a lesioni della cute, si sono verificate quando aciclovir soluzione per infusione è stato inavvertitamente iniettato nei tessuti extravascolari.

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 rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni: il sovradosaggio di aciclovir per via endovenosa ha comportato un aumento della creatinina sierica, dell'azotemia e una conseguente insufficienza renale. Effetti neurologici che comprendevano stato confusionale, allucinazioni, agitazione, vertigini e coma sono stati descritti in concomitanza a sovradosaggio.

Trattamento: i pazienti devono essere attentamente osservati per evidenziare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi aumenta in maniera significativa l'eliminazione di aciclovir dal sangue e può pertanto essere considerata un'opzione nella gestione del sovradosaggio del farmaco.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico ad azione diretta - Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC: J05AB01

Meccanismo d'azione

L'aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani, comprendendo il virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, il virus Varicella zoster (VZV), il virus di Epstein Barr (EBV) ed il Citomegalovirus (CMV). In colture cellulari, l'aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito (in ordine decrescente di attività) da HSV-2, VZV, EBV, CMV.

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, EBV e CMV è altamente selettiva. L'enzima Timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente CIVRAL come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale (di 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 tri-fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento catenario di quest'ultimo.

Effetti farmacodinamici

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

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

I pazienti devono essere avvertiti di porre cura nell'evitare una potenziale trasmissione del virus, in particolare ove siano presenti delle lesioni attive.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, le concentrazioni medie di picco allo "steady state" (C_{ss} max), a seguito di infusione della durata di un'ora di 2,5 mg/kg - 5 mg/kg - 10 mg/kg - 15 mg/kg, sono rispettivamente, di 22,7 μ M (5,1 μ g/ml) - 43,6 μ M (9,8 μ g/ml) - 92 μ M (20,7 μ g/ml) - 105 μ M (23,6 μ g/ml). I corrispondenti livelli di C_{ss} min, 7 ore dopo, rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

sono, rispettivamente, di 2,2 µM (0,5 µg/ml) - 3,1 µM (0,7 µg/ml) - 10,2 µM (2,3 µg/ml) - 8,8 µM (2,0 µg/ml).

Nei bambini in età superiore ad 1 anno si osservano livelli medi di C_{ss} max e C_{ss} min, simili ai precedenti a seguito della somministrazione di 250 mg/m² invece di 5 mg/kg e di 500 mg/m² invece di 10 mg/kg.

Nei neonati (da 0 a 3 mesi di età), a seguito di infusione della durata di 1 ora di 10 mg/kg ogni 8 ore, la C_{ss} max e la C_{ss} min sono, rispettivamente, di 61,2 µM (13,8 µg/ml) e di 10,1 µM (2,3 µg/ml).

Un gruppo separato di neonati trattati con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato in maniera approssimata aumenti proporzionali della dose, con una C_{max} 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e una C_{min} 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

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 l'emivita plasmatica terminale di aciclovir, dopo somministrazione per via endovena, è di circa 2,9 ore. L'aciclovir è escreto in gran parte immodificato per via renale.

La clearance renale di aciclovir è nettamente superiore a quella della creatinina: ciò indica che alla eliminazione del farmaco contribuiscono sia la filtrazione glomerulare che la secrezione tubulare. L'unico metabolita significativo è la 9-carbossimetossimetil-guanina che corrisponde al 10-15% della quantità escreta nelle urine. Quando l'aciclovir è somministrato un'ora dopo la somministrazione di probenecid (1 g) l'emivita plasmatica terminale e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche aumentano rispettivamente del 18% e del 40%.

Nei neonati (da 0 a 3 mesi di età), a seguito di infusione della durata di 1 ora di 10 mg/kg ogni 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media terminale è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita di aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli si riducono mediamente 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 plasmatica terminale.

Studi clinici

Non vi sono informazioni sugli effetti di aciclovir formulazioni orali o soluzione per infusione sulla fertilità nella donna. In uno studio su 20 pazienti di sesso maschile con una normale conta degli spermatozoi, la somministrazione orale di aciclovir a dosi fino ad 1 g al giorno, fino a sei mesi, ha mostrato di non avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

5.3 - Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che è improbabile che aciclovir comporti rischi genetici per l'uomo.

Cancerogenesi

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

Fertilità

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi associati ad una tossicità complessiva solo a dosaggi di aciclovir notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno evidenziato effetti di aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità.

Teratogenesi

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL

USO EV

In test convenzionali, internazionalmente accettati, la somministrazione sistemica di aciclovir non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi.

In una prova sperimentale non compresa nei classici test di teratogenesi, nei ratti, si sono osservate anomalie fetali 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

Sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

5 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Non contiene conservanti. La ricostituzione e la diluizione pertanto devono essere effettuate immediatamente prima dell'uso e qualsiasi residuo non utilizzato deve essere scartato. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata.

La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata (vedere paragrafo 4.2).

Dopo diluizione, CIVRAL è compatibile con i liquidi perfusionali indicati e stabile fino a 12 ore a temperatura ambiente (15 - 25 °C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CIVRAL 250 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso – 3 flaconi

Flacone di vetro neutro tipo I, di adatta capacità, chiuso con tappo perforabile in materiale butilico e ghiera di alluminio flip-off.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Poiché vi è assenza di qualsiasi conservante antimicrobico, la ricostituzione e la diluizione devono essere condotte in asepsi, immediatamente prima dell'uso ed ogni residuo inutilizzato deve essere scartato.

Nel caso compaia torbidità o presenza di cristalli nella soluzione prima o durante la somministrazione, la soluzione deve essere scartata.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PHARMABER S.r.l., Corso Magenta, 32 – 20123 Milano

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

CIVRAL 250 mg polvere per soluzione per infusione: A.I.C. n. 028920015

N° 3 flaconcini

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL
USO EV

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.11.1994 / Maggio 2009

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

Pagina 20 di 25

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIVRAL 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

Principio attivo: Aciclovir 5 g

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso topico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

CIVRAL crema è indicato nel trattamento delle infezioni cutanee da Herpes Simplex quali: Herpes genitalis primario o ricorrente ed Herpes labialis.

4.2. Dose, modo e periodo di somministrazione

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

CIVRAL crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più precocemente possibile dopo l'inizio dell'infezione.

E' particolarmente importante iniziare il trattamento di episodi ricorrenti durante la fase dei prodromi o al primo apparire delle lesioni.

Il trattamento deve continuare per almeno 5 giorni e fino ad un massimo di 10 se non si è avuta guarigione.

4.3 Controindicazioni

I CIVRAL crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir, valaciclovir, glicole propilenico o ad uno qualsiasi degli eccipienti di CIVRAL crema.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza al farmaco.

CIVRAL crema non è raccomandato per l'applicazione sulle membrane mucose come quelle della bocca, degli occhi o della vagina poiché potrebbe essere irritante. Si deve prestare particolare attenzione per evitare l'applicazione accidentale negli occhi. Studi sull'animale indicano che l'applicazione di CIVRAL crema in vagina può provocare irritazione reversibile.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad esempio pazienti con AIDS o pazienti con trapianto del midollo osseo) dovrebbe essere considerata la somministrazione di Aciclovir nelle formulazioni orali. Tali pazienti dovrebbero essere incoraggiati a consultare il medico riguardo al trattamento di qualsiasi infezione.

L'eccipiente glicole propilenico può causare irritazioni cutanee e l'eccipiente alcol cetostearilico può causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto).

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.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

4.5 Interazioni

Il probenecid aumenta l'emivita media e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche dell'Aciclovir somministrato per via sistemica. Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Vedere Studi clinici nel paragrafo 5.2.

Gravidanza

Poiché non esistono dati clinici circa gli effetti del CIVRAL crema in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere utilizzato soltanto in caso di assoluta necessità sotto il diretto controllo del medico e solo quando i potenziali benefici del trattamento superano ogni possibile rischio non noto, tuttavia l'esposizione sistemica ad Aciclovir a seguito dell'applicazione topica di CIVRAL crema 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 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 a livello sistemico di Aciclovir nei test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti di tossicità embrionale o effetti teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

In una prova sperimentale sui ratti non compresa nei test classici di teratogenesi si sono osservate anomalie del feto solo dopo dosi sottocutanee di Aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di tali risultati è tuttavia incerta.

Allattamento

Dati limitati nell'uomo mostrano che il farmaco passa nel latte materno a seguito di somministrazione sistemica. Tuttavia, la dose ricevuta da un lattante a seguito dell'impiego di Aciclovir crema nella madre, dovrebbe essere insignificante.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

CIVRAL non influenza lo stato di vigilanza, pertanto non presenta effetti sulla capacità di guidare né sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$, raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$, molto raro $< 1/10.000$.

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sull'impiego di Aciclovir 3 % unguento oftalmico sono stati utilizzati i dati provenienti da tali studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare in maniera univoca quali eventi siano correlati alla somministrazione del farmaco e quali siano correlati alla malattia stessa. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per determinare la frequenza di quegli eventi rilevati dopo l'immissione in commercio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Bruciore o dolore transitori dopo l'applicazione di Aciclovir crema.

Moderata secchezza o desquamazione della pelle.
Prurito

Raro: Eritema. Dermatite da contatto dopo l'applicazione. Dove sono stati condotti test di sensibilità, è stato dimostrato che le sostanze che davano fenomeni di reattività erano i componenti della crema base piuttosto che l'Aciclovir.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità immediata 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio (ingestione involontaria)

Anche nel caso che venga ingerito l'intero contenuto del tubo di crema contenente 150 mg di Aciclovir non si dovrebbero attendere effetti indesiderati, dato che dosi singole di 600 mg e dosi giornaliere fino a 3600 mg sono state somministrate per via orale senza che si riscontrassero effetti collaterali. Dosi singole endovena fino a 80 mg/Kg sono state somministrate accidentalmente senza effetti collaterali. L'Aciclovir è dializzabile.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'Aciclovir è un antivirale altamente attivo, in vitro, contro i virus Herpes Simplex I e II e Varicella Zoster. La sua tossicità per le cellule ospiti è scarsa. L'Aciclovir, una volta entrato nelle cellule infettate dal virus, viene trasformato nel composto attivo: l'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 polimerasi virale, bloccando il proseguimento della sintesi del 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 stese 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 nettamente superiore a quella della creatinina: ciò indica che alla eliminazione del farmaco contribuiscono sia la filtrazione glomerulare che la secrezione tubulare.

L'unico metabolita importante è la 9-carbossi metossimetil-guanina che corrisponde al 10-15% della dose escreta per via urinaria. In pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita media è di 19,5 ore,

RCP CIVRAL

USO TOPICO

mentre durante emodialisi l'emivita media è di 5,7 ore ed i livelli plasmatici si riducono mediamente 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 dell'emivita media terminale.

Studi clinici

Non vi sono informazioni sugli effetti di aciclovir formulazioni orali o soluzione per infusione sulla fertilità nella donna. In uno studio su 20 pazienti di sesso maschile con una normale conta degli spermatozoi, la somministrazione orale di Aciclovir a dosi fino ad 1 g al giorno, fino a sei mesi, ha mostrato di non avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

La DL₅₀ (orale) è di 10.000 mg/Kg nel topo, è di 20.000 mg/Kg nel ratto.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Polassamero 407; alcool cetostearilico; sodio laurilsolfato; vaselina bianca; paraffina liquida; glicole propilenico; acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono conosciute incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

A confezionamento integro la stabilità del prodotto è di 36 mesi.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e composizione del contenitore

Tubetto di alluminio deformabile, di adatta capacità, con beccuccio dosatore pre-inserito in PE, con capsula di chiusura con sigillo.

6.6 Istruzione e modo d'uso

Eliminare la capsula di sigillo e far fuoriuscire la crema mediante leggera pressione sul tubetto di alluminio; una volta completata l'applicazione richiudere il tubetto con la stessa capsula di sigillatura. CIVRAL crema deve essere applicato sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più precocemente possibile dopo l'inizio dell'infezione.

7. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PHARMABER S.r.l., Corso Magenta, 32 – 20133 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIVRAL "5% crema" tubo 3 g: A.I.C. n. 028920041

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

RCP CIVRAL
USO TOPICO

- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
29.10.1994 / Rinnovo 2004
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

rev. Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended - DK/W/011/pdWS/001 – Data di pubblicazione 5/08/2011

Pagina 25 di 25

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).