

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VORACLOR 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

VORACLOR è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da virus Herpes Simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes Genitalis primario e recidivante (escluso Herpes Simplex Virus neonatale e gravi infezioni da Herpes Simplex Virus nei bambini immunocompromessi);
- per la soppressione delle recidive da Herpes Simplex nei pazienti immuno-competenti;
- per la profilassi delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immuno – compromessi;
- per il trattamento della Varicella e dell'Herpes Zoster.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes Simplex nell'adulto

Salvo diversa prescrizione medica, si consigliano 200 mg, 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore omettendo la dose notturna.

Il trattamento va continuato almeno per 5 giorni ma può rendersi necessario un prolungamento nei casi di infezioni primarie gravi.

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

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 immuno-competenti

Salvo diversa prescrizione medica, si consigliano 200 mg, 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore; molto pazienti possono essere trattati con successo con la somministrazione di 400 mg 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg 3 volte al giorno ad intervalli di 8 ore o 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

In alcuni pazienti si possono verificare recidive dell'infezione con una dose totale giornaliera di 800 mg di VORACLOR.

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 immunocompromessi

Salvo diversa prescrizione medica, si consigliano 200 mg, 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Nei pazienti gravemente immuno-compromessi (per esempio dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg corrispondenti a mezza compressa o 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 delle infezioni da Herpes Zoster e della varicella

Salvo diversa prescrizione medica, si consigliano 800 mg, 5 volte al giorno ad intervalli di 4 ore omettendo la dose notturna.

Il trattamento deve essere continuato per 7 giorni. Nei pazienti gravemente immuno-compromessi (per esempio 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.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento delle infezioni da Herpes Simplex e per la profilassi delle stesse negli immunocompromessi, nei bambini di età superiore ai 2 anni il dosaggio è simile a quello degli adulti.

Nei bambini al di sotto dei 2 anni il dosaggio è ridotto della metà. Fanno eccezione le gravi infezioni da Herpes Simplex negli immunocompromessi, per le quali VORACLOR non è indicato (vedere paragrafo 4.1)

Per il trattamento della varicella, nei bambini di età superiore ai 6 anni il dosaggio è di 800 mg in compresse 4 volte al giorno; in quelli di età compresa fra 2 e 6 anni il dosaggio è di 400 mg, 4 volte al giorno.

Il prodotto non va somministrato nei bambini di età inferiore ai 2 anni, non essendo stata stabilita l'efficacia e sicurezza d'impiego in questa fascia di età.

La somministrazione di 20 mg/Kg di peso corporeo (non superando gli 800 mg) 4 volte al giorno, permette un adattamento posologico più preciso. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni.

Non sono disponibili dati specifici circa la soppressione delle infezioni da Herpes Simplex od il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini immunocompetenti. Per il trattamento dell'Herpes Zoster nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

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 VORACLOR per via orale, deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

Particolare attenzione deve essere posta nel valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio in caso di 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 somministrate 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 somministrate 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 3 volte al giorno, somministrate 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 è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso nei pazienti con insufficienza renale e negli anziani

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale e pertanto nei pazienti con insufficienza renale si deve ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). Negli anziani è possibile che la funzionalità renale sia ridotta e pertanto per questo gruppo di pazienti è necessario prendere in considerazione una riduzione del dosaggio. Sia gli anziani che i pazienti con insufficienza renale sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare 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 con la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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

Stato di idratazione: si deve prestare attenzione nel mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che assumono elevate dosi di aciclovir per via orale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

L'aciclovir viene eliminato principalmente in forma immodificata nelle urine per secrezione tubulare renale attiva. Eventuali farmaci, somministrati contemporaneamente che competono con questo meccanismo, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'aciclovir. Il probenecid e la cimetidina aumentano l'AUC dell'aciclovir attraverso questo meccanismo, e ne riducono la clearance renale. Analoghi aumenti dell'AUC plasmatica dell'aciclovir e del metabolita inattivo del micofenolato mofetil, un agente immunosoppressore utilizzato nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati quando i due farmaci venivano somministrati in concomitanza. Tuttavia, non è necessario alcun adeguamento del dosaggio a causa dell'ampio indice terapeutico dell'aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di aciclovir può essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici superino la possibilità di rischi sconosciuti.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni del prodotto dopo la commercializzazione. I dati inseriti

nel registro non hanno mostrato un aumento nel numero di anomalie congenite tra i soggetti esposti all'aciclovir rispetto alla popolazione generale ed eventuali difetti riscontrati alla nascita non hanno mostrato alcuna particolarità o caratteristiche tali da suggerire una causa comune.

Allattamento

A seguito della somministrazione per via orale di 200 mg 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

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 sulla fertilità nella donna.

VORACLOR non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Vedere studi clinici al paragrafo 5.3.

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

La condizione clinica del paziente e il profilo degli eventi avversi di aciclovir devono essere tenuti in considerazione quando si considera la capacità del paziente di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di aciclovir sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Inoltre, dalla farmacologia del principio attivo non è possibile prevedere un effetto negativo su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state stimate le categorie di frequenza associate agli eventi avversi sottostanti. Per la maggior parte degli eventi, non erano disponibili dati adeguati per la valutazione dell'incidenza. Inoltre, gli eventi avversi possono variare in base alla loro incidenza a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata usata la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: anafilassi.

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri.

Molto rari: agitazione, stato confusionale, tremore, atassia, disartria, allucinazioni, sintomi psicotici, convulsioni, sonnolenza, encefalopatia, coma.

Gli eventi di cui sopra sono generalmente reversibili e vengono normalmente segnalati nei pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.

Patologie epatobiliari

Rari: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici correlati.

Molto rari: epatite, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: prurito, eruzioni (inclusa fotosensibilità).

Non comuni: orticaria, perdita di capelli diffusa accelerata.

La perdita di capelli diffusa accelerata è stata associata a un'ampia varietà di processi patologici e medicinali; il rapporto dell'evento con la terapia a base di aciclovir è incerto.

Rari: angioedema.

Patologie renali e urinarie

Rari: aumenti di azotemia e creatinina.

Molto rari: insufficienza renale acuta, dolore renale.

Il dolore renale può essere associato a insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, febbre.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Aciclovir viene solo parzialmente assorbito nell'apparato gastrointestinale. Alcuni pazienti hanno ingerito sovradosaggi fino a 20 g di aciclovir in un'unica somministrazione, senza manifestare effetti tossici. Sovradosaggi accidentali ripetuti di aciclovir per via orale in diversi giorni sono stati associati a effetti gastrointestinali (come nausea e vomito) ed effetti neurologici (cefalea e stato confusionale).

Trattamento

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per verificare eventuali segni di tossicità. L'emodialisi aumenta significativamente l'eliminazione di aciclovir dal sangue e pertanto può essere considerata un'opzione terapeutica in caso di sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaco ad attività antivirale per uso orale, codice ATC: J05AB01

L'aciclovir è un analogo nucleosidico purinico sintetico con attività inibitoria, in vitro ed in vivo, nei confronti dei virus erpetici umani comprendendo il virus Herpes Simplex (HSV) di tipo 1 e 2 ed il virus Varicella Zoster (VZV).

In colture cellulari, l'aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2.

L'attività inibitoria dell'aciclovir nei confronti di HSV-1, HSV-2, è altamente selettiva. L'enzima Timidina chinasi, delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente l'aciclovir come substrato, pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la Timidina chinasi virale converte l'aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e trifosfato ad opera di enzimi cellulari.

L'aciclovir trifosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione della DNA virale, la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento catenario di quest'ultimo. Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immuno-compromessi possono associarsi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento continuo con aciclovir. La maggior parte dei ceppi virali isolati, con ridotta sensibilità, mostravano un deficit relativo di Timidina chinasi; 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, alla "steady state" (C_{ssmax}), dopo dose di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e la concentrazione minima (C_{ssmin}) è di 1,8 μMol (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 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) e di 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) e la C_{ssmin} è rispettivamente di 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) e di 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Dagli studi con aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita del farmaco risulta pari a circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale dell'aciclovir considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che all'eliminazione del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare.

L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

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

Nei pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita è di 19,5 ore mentre durante emodialisi l'emivita media dell'aciclovir è di 5,7 ore ed i livelli si riducono mediamente di circa il 60%. I livelli del farmaco nel liquor corrispondono circa al 50% di quelli plasmatici. Il legame alle proteine plasmatiche è relativamente scarso (dal 9 al 33%), e non sono previste interazioni farmacologiche dovute a spostamenti dal sito di legame.

Nei neonati fino a 3 mesi di età il trattamento con 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 $\mu\text{g/ml}$) e la C_{ssmin} è stata di 10,1 micromolare (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Un gruppo separato di neonati trattato con 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato, all'incirca, un aumento dose proporzionale, con una C_{ssmax} di 83,5 micromolare (18,8 $\mu\text{g/ml}$) e una C_{ssmin} di 14,1 micromolare (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

I risultati di un ampio numero di tests 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, l'aciclovir non è risultato cancerogeno.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, glicolato di amido di sodio, polivinilpirrolidone, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Conservare in un luogo asciutto

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister da 35 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GENERAL SERVICES SPAIN ITALY SL

Calle Parsi 14

41016

Siviglia – Spagna

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n 033943010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 ottobre 2001

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO