

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Accord 5% Crema.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene

Principio attivo: Aciclovir 50 mg

Eccipienti con effetti noti: Metile para idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Aciclovir in crema è indicato nel trattamento delle infezioni cutanee da Herpes simplex quali: herpes genitalis primario o ricorrente ed herpes labialis.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Aciclovir in 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

Aciclovir crema è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'aciclovir, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Aciclovir crema non è per uso oftalmico, l'applicazione di aciclovir crema non è consigliabile sulle membrane mucose della bocca o della vagina, in quanto può provocare irritazioni.

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

Studi sull'animale indicano che l'applicazione dell'Aciclovir in crema in vagina può provocare irritazione irreversibile.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (es pazienti con AIDS o pazienti con trapianto del midollo osseo) dovrebbe essere considerata la somministrazione di aciclovir nelle formulazioni orali. Si dovrebbe raccomandare che tali pazienti consultino il medico riguardo al trattamento di qualsiasi infezione.

L'uso, specie se prolungato del prodotto, può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione, ove ciò accada occorre interrompere il trattamento e consultare il medico curante.

[Digitare il testo]

## **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Aciclovir Accord crema contiene p-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (talora ritardate).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

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

#### *Fertilità*

Vedere paragrafo 5.3

#### *Gravidanza*

L'utilizzo di aciclovir crema deve essere considerato solo nei casi in cui i benefici superino i potenziali rischi per il feto. Tuttavia l'esposizione sistemica in seguito all'applicazione topica di aciclovir è molto bassa.

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

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

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

#### *Allattamento*

Dati limitati indicano che aciclovir si ritrova nel latte materno dopo 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 capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno noto.

### **4.8. Effetti indesiderati**

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza: molto comuni  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$  e  $<1/10$ , non comune  $1/1000$  e  $<1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$  e  $<1/1.000$ , molto raro  $<1/10.000$ .

Dati provenienti da studi clinici sono stati usati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici effettuati con aciclovir 3% unguento oftalmico.

A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è possibile determinare in maniera univoca quali eventi siano correlati alla somministrazione del farmaco e quali siano correlati alla malattia stessa. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee sono stati utilizzati come base per determinare la frequenza di quegli eventi rilevati dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

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

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

Moderata secchezza e desquamazione della pelle. Prurito.

Raro: Eritema, dermatite da contatto dopo l'applicazione. Dove erano stati condotti test di sensibilità, veniva 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: Reazione di ipersensibilità immediata che includono angioedema e 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9. Sovradosaggio**

Anche nel caso in cui venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema da 10 g contenente 500 mg di aciclovir, non si dovrebbero attendere effetti indesiderati.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso topico.

Codice ATC: D06BB03

L'Aciclovir è un antivirale altamente attivo, in vitro, contro i virus Herpes simplex tipo 1 e 2 e Varicella zoster. La tossicità per le cellule ospiti è scarsa. Una volta entrato nella cellula infettata dall'Herpes, l'Aciclovir viene trasformato nel composto attivo: Aciclovir tri-fosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla Timidina chinasi codificata dal virus. L'Aciclovir tri-fosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-polimerasi virale bloccando il proseguimento della sintesi del DNA virale senza interferire con i normali processi cellulari.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

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

La DL50 (orale) nel topo è > 10.000 mg/kg; nel ratto è > 20.000 mg/kg.

### *Fertilità*

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici reversibili sulla spermatogenesi solo a dosaggi sistemici notevolmente superiori a quelli terapeutici. Studi su due generazioni nel topo non hanno

evidenziato effetti dell'aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi agli effetti di aciclovir in crema sulla fertilità della donna. Aciclovir in compresse non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

#### *Embriotossicità/teratogenicità*

In test convenzionali, accettati internazionalmente, 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 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.

Dati limitati, nella specie umana, indicano che il farmaco si ritrova nel latte materno dopo somministrazione sistemica.

#### *Mutagenicità*

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

#### *Cancerogenesi*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Tefose 1500; Glicerolo; Acido stearico; Paraffina liquida; Metil para-idrossibenzoato; Acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Tubo in alluminio da 10 g.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spagna

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

Aciclovir Accord 5% Crema 1 tubo da 10 g: AIC n.: 031846037

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

04-03-1996/DICEMBRE 2005/MARZO 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE MEDICINALE

Aciclovir Accord 800 mg compresse  
Aciclovir Accord 400 mg/ 5 ml sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Aciclovir Accord 800 mg compresse**

Una compressa da 1 g contiene:  
Principio attivo: Aciclovir 800 mg.

#### **Aciclovir Accord 400 mg/ 5 ml sospensione orale**

5 ml di sospensione contengono:  
Principio attivo: Aciclovir 400 mg.  
Eccipienti con effetti noti: Sorbitolo, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

L'Aciclovir è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da Herpes simplex della pelle e delle mucose, compreso l'Herpes genitalis primario e recidivante (escluse le infezioni da Herpes simplex nei neonati e, gravi infezioni da Herpes simplex 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 della varicella e dell'herpes zoster.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Alla confezione di Aciclovir in sospensione orale è annesso un misurino dosatore con indicate tacche di livello rispondenti alle capacità di 5 e 10 ml.

#### **Adulti**

##### ***Trattamento delle infezioni da Herpes simplex nell'adulto***

200 mg di Aciclovir 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore, omettendo la dose notturna.

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto 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 e, nel caso di infezioni recidivanti, preferibilmente durante la fase prodromica od all'apparire delle prime lesioni.

##### ***Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompetenti***

200 mg di Aciclovir 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 3 volte al giorno ad intervalli di 8 ore o 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

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

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

### ***Profilassi delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti immunocompromessi***

200 mg di Aciclovir 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore. Nei pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg 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 o 10 ml di 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 immunocompromessi (ad es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con 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.

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

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

Per il trattamento dell'Herpes zoster nei bambini con funzione immunitaria compromessa andrà presa in considerazione la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

### **Anziani**

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

Nei pazienti che assumono alte dosi di Aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

### **Insufficienza renale**

**Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir nei pazienti con funzionalità renale compromessa.**

**Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione**

Nel trattamento e nella profilassi delle infezioni da Herpes simplex, in pazienti con 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 e Aciclovir sospensione orale sono controindicati nei pazienti con ipersensibilità ad aciclovir, a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2 posologia e modo di somministrazione). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di una riduzione della dose. Sia i pazienti anziani che i pazienti con insufficienza renale sono ad 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 sezione 4.8 effetti indesiderati).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi sono associati in alcuni casi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento continuo con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Stato di idratazione: accertarsi che sia mantenuta una adeguata idratazione nei pazienti che assumono alte dosi di aciclovir per via orale.

Agitare la sospensione prima dell'uso.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Attenzione: Aciclovir Accord nella forma *sospensione orale* contiene:

**Sorbitolo:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

**Metile-paraidrossibenzoato e Propile-paraidrossibenzoato:** possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Aciclovir Accord 400mg/5ml sospensione orale

Apertura e chiusura del flacone: per aprire, togliere il misurino, premere e contemporaneamente girare. Per chiudere, avvitare a fondo.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono state identificate particolari interazioni clinicamente significative.



Aciclovir viene principalmente eliminato 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 lo stesso meccanismo determinano un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir e quindi ne diminuiscono la clearance renale.

Analogamente la concomitante somministrazione di aciclovir e 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.

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

##### *Fertilità*

Vedere Studi clinici paragrafo 5.3

##### *Gravidanza*

L'utilizzo di aciclovir deve essere considerato solo nei casi in cui i benefici superino i potenziali rischi per il feto.

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

##### *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 Aciclovir durante l'allattamento

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

La condizione clinica del paziente e il profilo degli eventi avversi di aciclovir deve essere tenuto in considerazione per quanto riguarda la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari. Non sono stati condotti studi per verificare gli effetti di aciclovir sulla capacità di guida e di operare su macchinari.

Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si riporta di seguito una stima delle categorie di frequenza associate agli eventi avversi.

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

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

Raro: dispnea

### **Patologie gastrointestinali**

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

### **Patologie epatobiliari**

Raro: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: epatite, ittero

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

Comune: prurito, rash (inclusa fotosensibilità)

Non comune: orticaria. Rapida e diffusa caduta dei capelli.

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

Raro: angioedema

### **Patologie renali e urinarie**

Raro: incrementi dell’azotemia e della creatinina

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

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

Comune: affaticamento, febbre

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

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://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 in genere manifestato effetti tossici. Sovradosaggi accidentali e ripetuti di aciclovir per via orale, protrattisi per parecchi giorni, sono 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, allucinazione, agitazione, convulsione 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

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 Epstei Barr (EBV) e citomegalovirus (CMV). In colture cellulari, l'Aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito (in ordine di potenza decrescente) da HSV-2, VZVEBV e CMV.

L'attività inibitoria dell'Aciclovir nei confronti di HSV-1 e 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 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 con Aciclovir protratto nel tempo.

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

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di cercare di evitare ogni possibile trasmissione del virus in particolar modo quando siano presenti lesioni in fase attiva.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

L'Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" ( $C_{SSmax}$ ), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1  $\mu$ Mol (0,7  $\mu$ g/ml) e la concentrazione minima ( $C_{SSmin}$ ) è di 1,8  $\mu$ Mol (0,4  $\mu$ g/ml).

Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la  $C_{SSmax}$  è, rispettivamente, di 5,3  $\mu$ Mol (1,2  $\mu$ g/ml) e di 8  $\mu$ Mol (1,8  $\mu$ g/ml) e la  $C_{SSmin}$  è, rispettivamente, di 2,7  $\mu$ Mol (0,6  $\mu$ g/ml) e di 4  $\mu$ Mol (0,9  $\mu$ 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  $\mu$ Mol (5,1  $\mu$ g/ml), 43,6  $\mu$ Mol (9,8  $\mu$ g/ml) e 92  $\mu$ Mol (20,7  $\mu$ g/ml). I

corrispondenti livelli di  $C_{ssmin}$  dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2  $\mu\text{Mol}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{Mol}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) e 10,2  $\mu\text{Mol}$  (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  $\text{mg/m}^2$  si è somministrata una dose di 5  $\text{mg/kg}$  e al posto di 500  $\text{mg/m}^2$  una dose di 10  $\text{mg/kg}$ .

Nei neonati fino a 3 mesi di età il trattamento con dosaggio di 10  $\text{mg/kg}$  somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, la  $C_{ssmax}$  è stata di 61,2  $\mu\text{Mol}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) e la  $C_{ssmin}$  è stata di 10,1  $\mu\text{Mol}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

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

### **Distribuzione**

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

### **Eliminazione**

Negli adulti, quando Aciclovir è stato somministrato per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta imm modificata per via renale. La clearance renale dell'Aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che 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 escreta per via urinaria.

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  $\text{mg/kg}$  somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

### **Popolazioni speciali**

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

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.

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.

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

#### *Mutagenicità*

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

#### *Cancerogenesi*

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

#### *Fertilità*

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

Non sono disponibili informazioni sugli effetti di aciclovir formulazioni orali sulla fertilità nella donna.

Nei pazienti con una conta degli spermatozoi normale, aciclovir somministrato per via orale in maniera continuativa non ha mostrato di avere alcun effetto clinicamente significativo sul numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Aciclovir Accord 800 MG COMPRESSE:*

Cellulosa microcristallina, Sodio amido glicolato, Povidone, Magnesio stearato.

*Aciclovir Accord 400 mg/ 5 ml SOSPENSIONE ORALE*

Sorbitolo (70%), Glicerolo, Cellulosa polvere, Metile para-idrossibenzoato, Propile para-idrossibenzoato, Aroma amarena, Acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

Compresse da 800 mg: 3 anni

Sospensione orale: 3 anni

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

Compresse da 800 mg: conservare in luogo asciutto.

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

### **6.5. Natura, contenuto del contenitore**

Aciclovir Accord 800 mg compresse: Astuccio di cartone litografato contenente 35 compresse in blister PVC/Alluminio, unitamente al foglio illustrativo

Aciclovir Accord 400 mg/5 ml sospensione orale: Astuccio di cartone litografato contenente flacone di vetro giallo, chiuso con tappo a vite aggraffato munito di misurino dosatore, unitamente al foglio illustrativo

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona,

s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spagna

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

Aciclovir Accord 800 mg compresse - 35 compresse: AIC: 031846049

Aciclovir Accord 400mg/5ml sospensione - 1 Flacone da 100 ml: AIC: 031846025

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

Aciclovir Accord 800 mg compresse: 04-03-1996/DICEMBRE 2005/MARZO 2012

Aciclovir Accord 400mg/5ml sospensione: 04-03-1996/DICEMBRE 2005/MARZO 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco