

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg compresse.
ACICLOVIR DOC Generici 800 mg compresse.
ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg compresse
Una compressa contiene 400 mg di aciclovir.
Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio.

ACICLOVIR DOC Generici 800 mg compresse
Una compressa contiene 800 mg di aciclovir.
Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio.

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale
Un flacone contiene 8 g di aciclovir (pari a 400 mg di aciclovir in 5 ml di sospensione).
Eccipiente(i) con effetti noti: sorbitolo, para-idrossibenzoati.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse
Sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 neonatali da HSV e le infezioni gravi da HSV in 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.

Posologia

Adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex nell'adulto

200 mg 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 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 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.

Popolazione pediatrica

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 DOC Generici 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

Negli anziani deve essere considerata la possibile presenza di compromissione renale e la necessità di una adeguata modifica della dose (vedere sotto "Compromissione renale").

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con il diminuire della clearance della creatinina associato all'avanzare dell'età. Nei pazienti anziani che assumono alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nella somministrazione di aciclovir in pazienti con funzione renale compromessa.

Deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

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, nel trattamento

delle infezioni da Herpes simplex in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose a 200 mg di aciclovir, 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 di aciclovir in compresse o 10 ml di sospensione somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore, in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), ed a 800 mg di aciclovir in compresse 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

Ipersensibilità al principio attivo, al valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agitare la sospensione prima dell'uso.

I pazienti a cui vengono somministrati aciclovir per via endovenosa o alte dosi di aciclovir per via orale devono mantenere un adeguato stato di idratazione.

Il rischio di compromissione renale aumenta utilizzando aciclovir con altri medicinali nefrotossici.

Uso nei pazienti con compromissione renale e nei pazienti anziani

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 si deve considerare la necessità di una riduzione della dose in tale gruppo di pazienti. Sia i pazienti anziani sia i pazienti con compromissione renale presentano un rischio aumentato di sviluppo di 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 prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi possono portare a una selezione di ceppi virali con una sensibilità ridotta, che possono non rispondere a cicli continui di trattamento con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

- ACICLOVIR DOC Generici sospensione orale contiene sorbitolo.

Questo medicinale contiene 1400 mg di sorbitolo in 5 ml di soluzione. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

- ACICLOVIR DOC Generici sospensione orale contiene metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato.

I para-idrossibenzoati possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

- ACICLOVIR DOC Generici compresse contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Uno studio sperimentale su cinque soggetti di sesso maschile ha mostrato che la terapia concomitante di aciclovir e teofillina provoca un aumento dell'AUC di quest'ultima di circa il 50%. Si raccomanda la misurazione delle concentrazioni plasmatiche 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 di aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. Aciclovir in compresse non ha dimostrato di avere effetto sul numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo. Vedere "Studi clinici" nel paragrafo 5.2.

Gravidanza

L'impiego di aciclovir deve essere considerato solo quando i potenziali benefici superino ogni possibile rischio non noto.

Un registro, relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza, dopo la commercializzazione ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte ad ogni formulazione di aciclovir. I risultati del registro non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti congeniti tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti congeniti non hanno mostrato 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 in conigli, ratti o topi. In una prova sperimentale non convenzionale, nei ratti, si sono osservate anomalie fetali ma solo a seguito di 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 da 0,6 a 4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Tali livelli potrebbero potenzialmente esporre 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. Inoltre, effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti 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 per una 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), 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 generalmente reversibili e di solito si verificano in pazienti con compromissione 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, eruzioni cutanee (inclusa fotosensibilità).

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli.

In alcuni pazienti, dopo somministrazione di aciclovir per via orale, si sono manifestate eruzioni cutanee, prontamente scomparse con l'interruzione della terapia.

La rapida e diffusa perdita dei capelli è stata associata ad un'ampia gamma di patologie e medicinali, pertanto la relazione di questo evento con la terapia con aciclovir è incerta.

Raro: angioedema.

Patologie renali e urinarie

Raro: incrementi dei livelli ematici di azoto ureico 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello gastrointestinale. Pazienti che hanno 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).

Il sovradosaggio di aciclovir per via endovenosa ha provocato un incremento della creatinina sierica e dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. In associazione a sovradosaggio sono stati descritti effetti neurologici inclusi stato confusionale, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma. Dosi singole endovena fino a 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza effetti collaterali.

Trattamento

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

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 e il virus Varicella zoster (VZV). In colture cellulari, aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, seguito da HSV-2.

L'attività inibitoria di aciclovir nei confronti di HSV-1 e HSV-2 è altamente selettiva.

L'enzima timidina chinasi delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti è scarsa; al contrario, la timidina chinasi virale 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 catenario di quest'ultimo.

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

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

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

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 imm modificata per via renale. La clearance renale di aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

In neonati (di età compresa tra 0 e 3 mesi) trattati con dosi di 10 mg/kg somministrate per infusione per un'ora ogni 8 ore, la C_{ssmax} è risultata 61,2 micromolare (13,8 microgrammi/ml) e la C_{ssmin} è risultata 10,1 micromolare (2,3 microgrammi/ml). Un diverso gruppo di neonati trattato con dosi di 15 mg/kg ogni 8 ore ha mostrato approssimativamente un incremento dei valori proporzionale con la dose, con C_{max} 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e C_{min} 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

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.

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%.

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.

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

Mutagenicità

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg compresse

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, polivinilpirrolidone, magnesio stearato, ossido di ferro rosso.

ACICLOVIR DOC Generici 800 mg compresse

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, polivinilpirrolidone, magnesio stearato.

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale

Sorbitolo sol. 70%, glicerolo, cellulosa dispersibile*, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, aroma amarena, acqua depurata. *Avicel RC 159

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Compresse da 400 e 800 mg: 4 anni, a confezionamento integro.

Sospensione orale 400 mg/5 ml: 3 anni, a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ACICLOVIR DOC Generici compresse da 400 e 800 mg: blister in PVC/Alluminio.

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale: flacone in PET di capacità 170 ml, contenente 100 ml di sospensione, sigillato con chiusura "child proof" e dotato di misurino dosatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale

Apertura e chiusura del flacone: per aprire, togliere il misurino, premere e contemporaneamente girare.

Per chiudere, avvitare a fondo.

Agitare la sospensione prima dell'uso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano - Italia.

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

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg compresse - 25 compresse: AIC N° 033551021.

ACICLOVIR DOC Generici 800 mg compresse - 35 compresse: AIC N° 033551072.

ACICLOVIR DOC Generici 400 mg/5 ml sospensione orale 100 ml: AIC N° 033551060.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999.

Data del rinnovo più recente: Maggio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACICLOVIR DOC Generici 5% crema.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono 5 g di aciclovir (pari a 50 mg di aciclovir in 1 g di crema).

Eccipiente(i) con effetti noti: glicole propilenico e sodio lauril solfato.

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

Ipersensibilità al principio attivo, al valaciclovir, al glicole propilenico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prodotto non è per uso oftalmico. Non è raccomandata l'applicazione di aciclovir crema sulle membrane mucose quali quelle di bocca, occhi o vagina perché può provocare irritazione. Si deve porre particolare attenzione per evitare l'applicazione accidentale negli occhi.

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

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.

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

Eccipienti

-ACICLOVIR DOC Generici contiene 100 mg di propilene glicole in 1 g di crema. Può causare irritazione cutanea.

Poiché questo medicinale contiene propilene glicole, non lo usi su ferite aperte o aree estese di pelle danneggiata (come bruciature) senza averne parlato con il medico o il farmacista.

- ACICLOVIR DOC Generici contiene 10 mg di sodio lauril solfato in 1 g di crema.
Sodio lauril solfato può causare irritazione della pelle (sensazione di pizzicore o bruciore) o intensificare le reazioni sulla pelle causate da altri medicinali quando applicati sulla stessa area.

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

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 di 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.

Vedere “Studi clinici” nel paragrafo 5.2.

Gravidanza

L'impiego di aciclovir deve essere considerato solo quando i potenziali benefici superino ogni possibile rischio non noto, anche se l'esposizione sistemica ad aciclovir conseguente all'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

Un registro, relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza, ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte a diverse formulazioni di aciclovir dopo la commercializzazione. I risultati del registro non hanno mostrato un aumento del numero di difetti congeniti tra i soggetti esposti ad aciclovir in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti congeniti non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni, tali da suggerire una causa unica.

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 convenzionale, nei ratti, si sono osservate anomalie fetali ma solo a seguito di dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici nella madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Allattamento

Dati limitati, nella specie umana, indicano che il farmaco 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

Non sono noti gli effetti negativi di aciclovir in crema sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 successivamente 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 o desquamazione della pelle e prurito.

Raro: eritema, dermatite da contatto dopo l'applicazione.

Dove sono stati condotti test di sensibilità, è stato dimostrato che i fenomeni di reattività erano collegati ai componenti della crema piuttosto che ad aciclovir.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Anche nel caso in cui venga ingerito l'intero contenuto di un tubo contenente 500 mg di aciclovir (crema), 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. Aciclovir è dializzabile.

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.

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, aciclovir viene trasformato nel composto attivo: aciclovir tri-fosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla Timidina chinasi codificata dal virus. 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

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

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

Mutagenicità

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in vitro e 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico; tefose; labrafil; olio di vaselina; polossamero 407; sodio lauril solfato; acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio da 3 e 10 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

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

ACICLOVIR DOC Generici 5% crema tubo da 3 g: A.I.C. n. 033551045.

ACICLOVIR DOC Generici 5% crema tubo da 10 g: A.I.C. n. 033551058.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999.

Data del rinnovo più recente: Maggio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO