

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Sandoz 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono 5,00 g di aciclovir

Eccipiente con effetto noto: glicole propilenico, sodio lauril solfato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso cutaneo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il medicinale nella formulazione 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

La crema deve essere applicata 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore sulle lesioni o sulle zone dove queste stanno sviluppandosi il più presto possibile preferibilmente durante le fasi più precoci (prodromi o eritema). Il trattamento può anche essere iniziato durante le fasi più tardive (papule o vescicole).

Il trattamento deve continuare per almeno 4 giorni per l'herpes labialis e per 5 giorni per l'herpes genitalis. Se non si è avuta guarigione, il trattamento può continuar fino ad un massimo di 10 giorni.

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

Aciclovir crema non è raccomandato per l'uso oftalmico, nè è consigliabile l'applicazione sulle membrane mucose della bocca o della vagina poiché potrebbe essere irritante.

È necessario prestare particolare attenzione per evitare l'introduzione accidentale nell'occhio.

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

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (per esempio quelli malati di AIDS o che hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo) si deve considerare la somministrazione di aciclovir per via orale. Tali pazienti devono essere incoraggiati a consultare un medico in merito al trattamento di una qualsiasi infezione.

Informazioni su eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene 10 g di **glicole propilenico** per 100 g di crema.

Può causare irritazione della pelle. Non utilizzare su ferite aperte o pelle danneggiata nei bambini con meno di 4 settimane di età.

Questo medicinale contiene 1 g di **sodio lauril solfato** per 100 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.

Lo spessore della cute varia considerevolmente a seconda del sito e dell'età e può essere un fattore rilevante nella sensibilità a sodio lauril solfato.

La sensibilità a sodio lauril solfato varia anche a seconda del tipo di formulazione (e all'effetto di altri eccipienti), alla sua concentrazione, al tempo di contatto e al tipo di paziente (bambini, livello di idratazione, colore della pelle e patologie).

Pazienti con la funzione di barriera cutanea ridotta ad es. a seguito di dermatite atopica sono più sensibili alle proprietà irritanti di sodio lauril solfato.

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

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

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 5.2.

Gravidanza

Si deve considerare l'uso di aciclovir solo qualora i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti; tuttavia, l'esposizione sistemica ad aciclovir dovuta a seguito dell'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

Aciclovir Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza, tranne se clinicamente necessario sotto diretto controllo del medico.

Un registro post-marketing relativo all'impiego dell'aciclovir in gravidanza ha documentato gli effetti sulla gravidanza in donne esposte alle varie formulazioni di aciclovir. I risultati non hanno mostrato alcun aumento del numero di malformazioni alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale e gli eventuali difetti alla nascita non hanno mostrato caratteristiche uniche o schemi ricorrenti che potessero suggerire una causa comune.

La somministrazione sistemica di aciclovir nel corso di prove standard riconosciute a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

Nel corso di una prova sperimentale nei ratti non compresa nei classici test di teratogenesi sono state osservate anomalie fetali in seguito alla somministrazione di dosi sottocutanee talmente elevate da provocare tossicità materna. La rilevanza clinica di questi risultati è tuttavia incerta.

Allattamento

Dati limitati indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, il medicinale viene escreto nel latte materno. Tuttavia il dosaggio ricevuto da un lattante dopo l'uso di aciclovir crema da parte della madre è insignificante.

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

Non sono noti effetti negativi di aciclovir sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$).

Per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici con aciclovir unguento oftalmico al 3% sono stati utilizzati dati provenienti dagli studi clinici. A causa della natura degli eventi avversi osservati, non è stato possibile determinare in modo inequivocabile quali eventi erano correlati alla somministrazione del medicinale e quali erano associati alla patologia. I dati provenienti dalle segnalazioni spontanee, sono stati usati come base per l'assegnazione delle frequenze degli eventi rilevati dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune Bruciore o dolore transitorio in seguito all'applicazione di aciclovir crema.
Moderata secchezza e desquamazione della pelle.
Prurito.

Raro Eritema.
Dermatite da contatto dopo l'applicazione. Laddove sono state condotte prove di sensibilità, veniva dimostrato che le sostanze che davano fenomeni di reattività erano i componenti della crema, piuttosto che aciclovir.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro Reazioni immediate di ipersensibilità, incluso 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.https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

4.9 Sovradosaggio

Non si prevede alcun effetto indesiderato neppure se venisse assunto per via orale l'intero contenuto di un tubetto di aciclovir crema (500 mg).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaceutica: antivirali per uso topico

Codice ATC: D06BB03

Meccanismo d'azione

Aciclovir è una sostanza altamente attiva, *in vitro*, contro i virus Herpes Simplex tipo 1 e 2 e Varicella Zoster.

La forma attiva è Aciclovir trifosfato, che viene prodotto direttamente nella cellula infettata del

virus. La prima reazione del processo di fosforilazione è dipendente dalla timidina chinasi codificata dal virus.

La forma trifosfato agisce sia come substrato sia come inibitore della DNA-polimerasi virale, bloccando il proseguimento della sintesi del DNA-virale senza interferire con i normali processi cellulari.

La sua tossicità per le cellule ospiti è scarsa.

Effetti farmacodinamici

Aciclovir crema ha ridotto in maniera significativa il tempo di guarigione degli episodi ($p < 0,02$) e il tempo per la risoluzione del dolore ($p < 0,03$) in confronto al placebo in due ampi studi clinici in doppio cieco, randomizzati, che hanno coinvolto 1.385 soggetti con herpes labiale ricorrente.

Complessivamente, circa il 60% dei pazienti ha iniziato il trattamento in una fase precoce delle lesioni (prodromi o eritema) e il 40% in una fase tardiva delle lesioni (papule o vescicole).

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.

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

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.

Aciclovir non è risultato cancerogeno, in studi a lungo termine, nel ratto e nel topo.

In ratti e cani sono stati riportati effetti tossici ampiamente 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua depurata; glicole propilenico; labrafil; olio di vaselina; polassamero 407; sodio lauril solfato; tefose.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio da 3 g al 5%.

- 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Sandoz S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
AIC n. 033731047 – 5 % crema, tubo in alluminio da 3g al 5%
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Novembre 1999 / Novembre 2004
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aciclovir Sandoz 400 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: aciclovir 400 mg

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 130 mg di lattosio

Aciclovir Sandoz 800 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: aciclovir 800 mg

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 260 mg di lattosio

Aciclovir Sandoz 400 mg/5 ml sospensione orale:

Un flacone da 100 ml contiene:

Principio attivo: aciclovir 8,00 g

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di sospensione contiene 1 mg di metile paraidrossibenzoato, 0.2 mg di propile paraidrossibenzoato, 0.4 g di sorbitolo e 0.15 g di glicerolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aciclovir Sandoz 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 della varicella e dell'Herpes Zoster

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio negli adulti

Trattamento delle infezioni da Herpes simplex

200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 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 di 400 mg in compresse o 5 ml della sospensione.

La terapia va iniziata prima possibile e, nel caso di infezioni recidivanti, preferibilmente durante la fase prodromica o all'apparire delle prime lesioni.

Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti immunocompetenti

200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 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 giornaliere 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 (2,5 ml di sospensione orale) 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.

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.

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.

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 di 5 ml di sospensione 4 volte al giorno. Il medicinale non va somministrato ai bambini di età inferiore ai 2 anni, non essendo state stabilite 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 recidive delle infezioni da Herpes Simplex od il trattamento dell'Herpes Zoster in bambini immunocompetenti.

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

Dosaggio nei pazienti 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 insufficienza renale"). 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 Aciclovir per via orale deve essere mantenuta una adeguata idratazione.

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

Si consiglia cautela nel somministrare aciclovir nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Nella gestione delle infezioni da Herpes simplex nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), si raccomanda di aggiustare la dose di aciclovir a 200 mg, somministrati 2 volte al giorno ad intervalli di circa 12 ore.

Nel trattamento delle infezioni 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 insufficienza renale grave (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 insufficienza renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 10 e 25 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Aciclovir compresse e sospensione orale è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità ad aciclovir, valaciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. L'uso del medicinale è controindicato nel corso di trattamento di patologie renali concomitanti. Generalmente controindicato durante la gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Agitare la sospensione prima dell'uso.

Nei pazienti a cui viene somministrato aciclovir per via endovenosa o alte dosi di aciclovir per via orale deve essere mantenuta un'adeguata idratazione

Il rischio di insufficienza renale è aumentato con l'uso di altri medicinali nefrotossici.

Uso in pazienti con insufficienza renale e in pazienti anziani

Aciclovir viene eliminato per via renale, perciò la dose deve essere ridotta in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

È probabile che i pazienti anziani abbiano una riduzione della funzionalità renale, quindi in questo gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di riduzione della dose. Sia i pazienti anziani sia i pazienti con insufficienza renale presentano un maggior rischio di sviluppare effetti collaterali neurologici e devono essere strettamente monitorati per la comparsa di tali effetti. Nei casi riportati queste reazioni sono state generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in individui gravemente immunocompromessi può portare alla selezione di ceppi virali caratterizzati da ridotta sensibilità, che possono non

rispondere al trattamento continuato con aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Informazioni su eccipienti con effetto noto

Aciclovir Sandoz compresse 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.

Aciclovir Sandoz sospensione orale contiene **sorbitolo e para-idrossibenzoati**

Questo medicinale contiene *sorbitolo* 40 g in 100 ml di sospensione, una fonte di fruttosio.

Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Aciclovir Sandoz sospensione orale contiene *para-idrossibenzoati*, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Aciclovir viene eliminato prevalentemente immodificato nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi medicinale somministrato concomitantemente che compete con questo meccanismo può incrementare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir.

Probenecid e **cimetidina** aumentano l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di Aciclovir e riducono la clearance renale di aciclovir.

Analogamente incrementi delle AUC plasmatiche di aciclovir e del metabolita inattivo di **micofenolato mofetile**, un agente immunosoppressore usato nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati quando i due farmaci sono stati co-somministrati. Non si rende comunque necessario alcun aggiustamento del dosaggio a causa dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Uno studio sperimentale su 5 soggetti di sesso maschile indica che la terapia concomitante di aciclovir con teofillina aumenta l'AUC della teofillina somministrata totalmente del 50%. Si raccomanda di misurarne le concentrazioni plasmatiche durante la terapia con aciclovir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Vedere paragrafo 5.3

Non sono disponibili dati relativi alla fertilità nella donna. Aciclovir non ha dimostrato di aver effetto sul numero, sulla morfologia e la motilità degli spermatozoi nell'uomo.

Gravidanza

Aciclovir Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza, tranne se clinicamente necessario sotto diretto controllo del medico.

Un registro sull'uso post-marketing di aciclovir durante la gravidanza ha documentato i

risultati di gravidanze in donne esposte a qualsiasi formulazione di aciclovir. I risultati di tali registri non hanno mostrato un aumento dei difetti alla nascita tra i soggetti esposti ad aciclovir rispetto alla popolazione generale e i difetti alla nascita non hanno mostrato particolarità o costanti che ne suggeriscano una causa comune.

Studi animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti riguardo la tossicità riproduttiva

Poiché i dati clinici circa la somministrazione in gravidanza sono limitati, durante tale periodo il medicinale deve essere somministrato soltanto in casi di assoluta necessità sotto il diretto controllo medico.

La somministrazione per via sistemica di Aciclovir nel coniglio, nel topo o nel ratto non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni.

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

Allattamento

Dopo la somministrazione orale di 200 mg di aciclovir cinque volte al giorno, aciclovir è stato rilevato nel latte materno a concentrazioni comprese tra 0,6 e 4,1 volte i corrispondenti livelli plasmatici. Questi livelli possono esporre potenzialmente i lattanti a dosi di aciclovir fino a 0,3 mg/kg/die. Si raccomanda pertanto cautela se aciclovir deve essere somministrato a donne che allattano al seno.

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

Quando si valuta la capacità del paziente di guidare o di usare macchinari è necessario tenere in considerazione il suo stato clinico e il profilo degli eventi avversi di aciclovir.

Non sono stati condotti studi per indagare gli effetti di aciclovir sulle prestazioni alla guida o sulla capacità di utilizzare macchinari. Inoltre, sulla base della farmacologia del principio attivo, non si prevede un effetto negativo su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza associate agli eventi avversi elencati di seguito sono stimate. Per la maggior parte degli eventi non erano disponibili dati idonei a una valutazione dell'incidenza. Inoltre l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione.

Per la classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: 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

Molto raro: agitazione, confusione, allucinazioni, sintomi psicotici

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri

Molto raro: tremore, atassia, disartria, convulsioni, sonnolenza, encefalopatia, coma

Gli eventi di cui sopra sono generalmente reversibili e di solito sono stati segnalati nei pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere il 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) prontamente scomparsi con l'interruzione della terapia

Non comune: orticaria, accelerazione della perdita diffusa dei capelli

L'accelerazione della perdita diffusa dei capelli è stata associata a un'ampia varietà di processi patologici e di medicinali; la relazione tra questo fenomeno e la terapia con aciclovir è incerta.

Raro: angioedema

Patologie renali e urinarie

Raro: aumenti dell'urea e della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta, dolore renale

Il dolore renale può essere associato all'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 viene assorbito nel tratto gastrointestinale solo in parte. I pazienti hanno ingerito sovradosaggi di aciclovir fino a 20 g (in una singola occasione), solitamente senza effetti tossici. Sovradosaggi accidentali di aciclovir per via orale, ripetuti per diversi giorni, sono stati associati a effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) e neurologici (cefalea e confusione).

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.

Trattamento

I pazienti devono essere strettamente monitorati per segni di tossicità. L'emodialisi migliora in modo significativo la rimozione di aciclovir dal sangue e pertanto, in caso di sovradosaggio sintomatico, può essere considerata un'alternativa.

5. PROPRIETÀ 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 ed 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 trifosfato ad opera di enzimi cellulari.

Aciclovir trifosfato interferisce con la DNA polimerasi virale e 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. Dopo dosi di 400 mg le concentrazioni sono di 3,30 nmoli/ml e il tempo di emivita di circa 2,7 ore.

La maggior parte del medicinale è escreta immodificata per via renale. La clearance renale è sensibilmente maggiore di quella della creatinina, indicando che alla eliminazione renale del medicinale contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare, anche la secrezione tubulare.

L'unico metabolita rilevante è la 9-carbossimetossimetil guanina, in quantità corrispondente a circa il 10-15% della dose escreta per via urinaria.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita è di circa 18-20 ore, con riduzione a circa 6 ore per i pazienti in emodialisi.

Nei neonati da 0 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^{ss}_{max} è stata di 61,2 μ Mol (13,8 μ g/ml) e la

C^{ss} min è stata di 10,1 µmol (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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 per via orale è > 10.000 mg/Kg nel topo e > 20.000 mg/Kg nel ratto.

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. In studi a lungo termine nell'animale Aciclovir non è risultato cancerogeno.

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 dovuti ad Aciclovir, somministrato per via orale, sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse di 400 mg: amido di mais; cellulosa microcristallina; lattosio; magnesio stearato; ossido di ferro rosso; polivinilpirrolidone.

Compresse di 800 mg: amido di mais; cellulosa microcristallina; lattosio; magnesio stearato; polivinilpirrolidone.

Sospensione: acqua depurata; aroma amarena; cellulosa microcristallina e carmellosa sodica; metile p-idrossibenzoato; propile p-idrossibenzoato; sorbitolo sol. 70%; glicerolo.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 4 anni

Sospensione orale : 3 anni

A confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse

Conservare nella confezione originale per proteggerle dall'umidità.

Sospensione orale

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse

Blister in PVC/alluminio

- Scatola da 25 compresse di 400 mg

- Scatola da 35 compresse di 800 mg

Sospensione orale

Flacone in PET di capacità 170 ml, contenente 100 ml di sospensione con chiusura „child proof“ e dotato di misurino dosatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare la sospensione prima dell'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033731 011	400 mg compresse, 25 compresse
AIC n. 033731 050	800 mg compresse, 35 compresse
AIC n. 033731 035	400 mg/5 ml sospensione orale, flacone 100 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1999/18 novembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO