

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aciclovir Alter 800 mg compresse

Aciclovir Alter 400 mg/5ml sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*ACICLOVIR ALTER COMPRESSE:*

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Aciclovir mg 800.

*ACICLOVIR ALTER 400mg/5ml SOSPENSIONE ORALE:*

Ogni 5 ml di sospensione contengono:

Principio attivo: Aciclovir mg 400

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse; sospensione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

ACICLOVIR ALTER è indicato:

- per il trattamento delle infezioni da virus *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 (per es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg utilizzando mezza compressa o 5 ml della sospensione o, in alternativa, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

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

### ***Terapia soppressiva delle recidive delle infezioni da Herpes Simplex nei pazienti 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 corrispondenti a mezza compressa o 5 ml di sospensione orale 2 volte al giorno ad intervalli di 12 ore.

Possono risultare efficaci anche dosaggi di 200 mg (2,5 ml di sospensione orale) ( 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 ALTER.

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

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

Una compressa da 200 mg (2,5 ml di sospensione orale) 4 volte al giorno ad intervalli di 6 ore.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (per es. dopo un trapianto midollare) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, il dosaggio può essere raddoppiato a 400 mg corrispondenti a mezza compressa o 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 delle infezioni da herpes zoster e della varicella***

800 mg in compresse o 10 ml di sospensione orale 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 (per es. dopo un trapianto di midollo osseo) o nei pazienti con un diminuito assorbimento intestinale, può essere valutata l'opportunità di una somministrazione di aciclovir per via endovenosa.

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

### ***Dosaggio nei bambini***

Per il trattamento delle infezioni da virus *Herpes simplex* e per la profilassi delle stesse in quelli con funzione immunitaria compromessa, 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 i quali ACICLOVIR ALTER 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 i 2 e 6 anni il dosaggio è di 400 mg in compresse o 5 ml di sospensione 4 volte al giorno; in quelli di età inferiore ai 2 anni la posologia consigliata è di 200 mg (2,5 ml di sospensione) 4 volte al giorno. 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* o il trattamento dell'*Herpes Zoster* nei bambini immunocompetenti.

Per il trattamento dell'*Herpes Zoster* nei bambini immunocompromessi andrà presa in considerazione la somministrazione di aciclovir 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).

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.

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.

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

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

Nei pazienti a cui viene somministrato aciclovir ad alte dosi per via orale deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

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

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

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). 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 paragrafo 4.8).

Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in soggetti gravemente immunocompromessi possono comportare la selezione di ceppi virali resistenti con ridotta sensibilità che possono non rispondere a trattamenti continui di aciclovir (vedere paragrafo 5.1).

Agitare la sospensione prima dell'uso.

ACICLOVIR ALTER sospensione orale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Contiene anche paraidrossi benzoati. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Aciclovir viene principalmente eliminato immodificato nelle urine attraverso secrezione tubulare renale attiva. Qualsiasi farmaco somministrato contemporaneamente in grado di competere con questo meccanismo può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir. **Probenecid** e **cimetidina** attraverso questo 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 di **mofetil micofenolato**, un agente immunosoppressivo usato nei pazienti sottoposti a trapianto, determina un aumento dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche sia di aciclovir che del metabolita inattivo del mofetil micofenolato. Ciò nonostante non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in considerazione dell'ampio indice terapeutico di aciclovir.

Uno studio sperimentale 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 Studi clinici paragrafo 5.2 e paragrafo 5.3.

##### Gravidanza

L'uso di aciclovir deve essere preso in considerazione solo quando i potenziali benefici del trattamento superano ogni possibile rischio non noto.

Un registro relativo all'impiego di aciclovir in gravidanza ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte alle varie formulazioni di 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 e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni tali da suggerire una causa unica. La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi. In una prova sperimentale non compresa nei test standard, condotta sui ratti, si sono osservate anomalie del feto, ma solo dopo dosi sottocutanee di aciclovir così elevate da produrre effetti tossici sulla madre. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

##### 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**

Le categorie di frequenza associate con gli eventi avversi di seguito riportati sono delle stime. Per la maggior parte degli eventi non sono disponibili dati adeguati di valutazione dell'incidenza. Inoltre l'incidenza degli eventi avversi può variare a seconda dell'indicazione. La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione degli effetti indesiderati in termini

di frequenza: molto comune  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , non comune  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ , molto raro  $< 1/10.000$ .

***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Molto raro: anemia, leucopenia, trombocitopenia

***Disturbi del sistema immunitario***

Raro: anafilassi

***Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso***

Comune: cefalea, vertigini

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

Gli eventi di sopra riportati sono di solito reversibili e generalmente si verificano in pazienti con insufficienza renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Raro: dispnea

***Patologie gastrointestinali***

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

***Patologie epatobiliari***

Raro: aumenti reversibili della bilirubina e degli enzimi epatici

Molto raro: epatite, ittero

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

Comune: prurito, eruzione cutanea (inclusa fotosensibilità)

Non comune: orticaria, rapida e diffusa caduta dei capelli

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

Raro: angioedema

***Patologie renali e urinarie***

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9. Sovradosaggio**

**Sintomi e segni:** aciclovir è solo parzialmente assorbito a livello intestinale. Pazienti che hanno occasionalmente ingerito un sovradosaggio fino a 20 g di aciclovir in unica assunzione, non hanno generalmente manifestato effetti inattesi. Sovradosaggi accidentali e ripetuti di aciclovir per via orale, protrattisi per parecchi giorni, sono stati associati ad effetti gastrointestinali (quali nausea e vomito) e ad effetti neurologici (cefalea e stato confusionale).

Sovradosaggi di aciclovir per via endovenosa hanno determinato aumenti dei livelli sierici della creatinina, dell'azotemia con conseguente insufficienza renale. Sono stati descritti effetti neurologici inclusi stato confusionale, allucinazioni, agitazione, convulsioni e coma, associati a sovradosaggio.

**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 un'opzione adottabile in caso di sovradosaggio sintomatico.

## **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.

### Meccanismo d'azione

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), il virus Epstein Barr (EBV) e il citomegalovirus (CMV).

In colture cellulari, l'aciclovir ha mostrato la maggiore attività antivirale nei confronti di HSV-1, HSV-2, VZV, EBV e CMV è altamente selettiva. L'enzima Timidina Chinasi (TK) delle cellule normali, non infettate, non utilizza efficacemente aciclovir come substrato; pertanto la tossicità per le cellule ospiti dei mammiferi è scarsa; al contrario, la timidina chinasi virale codificata da HSV, VZV ed EBV converte aciclovir in aciclovir monofosfato, un analogo nucleosidico, che viene ulteriormente convertito in di-fosfato e tri-fosfato ad opera di enzimi cellulari. Aciclovir tri-

fosfato interferisce con la DNA polimerasi virale ed inibisce la replicazione del DNA virale; la sua incorporazione nel DNA virale provoca l'interruzione del processo di allungamento della catena del DNA.

### Effetti farmacodinamici

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

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

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche, allo "steady state" (C<sub>max</sub>), dopo dosi di 200 mg ogni 4 ore è di 3,1 mcMol (0,7 mcg/ml) e la concentrazione minima (C<sub>min</sub>) è di 1,8 mcMol (0,4mcg/ml). Dopo dosi di 400 mg e 800 mg ogni 4 ore la C<sub>max</sub> è, rispettivamente, di 5,3 mcMol (1,2 mcg/ml) e di 8 mcMol (1,8 mcg/ml) e la C<sub>min</sub> è, rispettivamente, 2,7 mcMol (0,6mcg/ml) e di 4 mcMol (0,9mcg/ml).

Negli adulti, la C<sub>ssmax</sub> media dopo infusione di un'ora di 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg e rispettivamente di 22,7 µMol (5,1 µg/ml), 43,6 µMol (9,8 µg/ml) e 92 µMol (20,7 µg/ml). I corrispondenti livelli minimi di C<sub>ssmin</sub> dopo 7 ore sono, rispettivamente, 2,2 µMol (0,5 µg/ml), 3,1 µMol (0,7 µg/ml) e 10,2 µMol (2,3 µg/ml).

Nei bambini al di sopra di un anno di età, si sono osservati livelli medi simili di C<sub>ssmax</sub> e C<sub>ssmin</sub> quando al posto della dose di 250 mg/m<sup>2</sup> si è somministrata una dose di 5 mg/kg e al posto di 500 mg/m<sup>2</sup> una dose di 10 mg/kg. Nei neonati fino a 3 mesi di età il trattamento con un dosaggio di 10 mg/kg somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, la C<sub>ssmax</sub> è stata di 61,2 µMol (13,8 µg/ml) e la C<sub>ssmin</sub> 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<sub>max</sub> 83,5 micromolare (18,8 microgrammi/ml) e una C<sub>min</sub> 14,1 micromolare (3,2 microgrammi/ml).

### Distribuzione

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

### Eliminazione

Negli adulti aciclovir somministrato per via endovenosa, l'emivita terminale del farmaco risulta di circa 2,9 ore. La maggior parte del farmaco è escreta immodificata per via renale. La clearance renale di aciclovir è considerevolmente maggiore di quella della creatinina, ciò indica che alla eliminazione renale del farmaco contribuisce oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare. L'unico metabolita importante è la 9-carbossimetossimetilguanina corrispondente a circa il 10-15% della dose somministrata recuperata nelle urine.

Quando aciclovir viene somministrato un'ora dopo la somministrazione di 1 g di probenecid, l'emivita terminale e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo si estendono del 18% e del 40% rispettivamente.

Nei neonati fino a 3 mesi di età trattati con un dosaggio di 10 mg/kg somministrato per infusione di un'ora ed a intervalli di 8 ore, l'emivita plasmatica terminale è di 3,8 ore.

### Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita media risultata essere di 19,5 ore. Durante emodialisi l'emivita media di aciclovir è stata di 5,7 ore. I livelli plasmatici di aciclovir si riducono di circa il 60% durante la dialisi.

Nell'anziano la clearance totale diminuisce con l'aumentare dell'età assieme ad una diminuzione della clearance della creatinina benché vi sia una lieve modifica dell'emivita plasmatica terminale.

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

### Studi clinici

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

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

### ***Mutagenesi***

I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che 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.

### **Teratogenesi**

La somministrazione per via sistemica di aciclovir utilizzando test standard accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nel coniglio, nel topo o nel ratto.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

*Compresse:* cellulosa microcristallina; glicollato di amido di sodio; polivinilpirrolidone; magnesio stearato.

*Sospensione orale:* sorbitolo 70%, cellulosa disperdibile, glicerolo, metil p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato, aroma amarena, acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3. Periodo di validità**

*COMPRESSE:* 5 anni

*SOSPENSIONE ORALE:* 3 anni

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

*COMPRESSE:* conservare al riparo dall'umidità.

*SOSPENSIONE ORALE:* nessuna particolare condizione di conservazione.

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

*COMPRESSE:* blister da 35 compresse da 800 mg

*SOSPENSIONE ORALE:* flacone di vetro da 100 ml

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

Agitare la sospensione prima dell'uso.

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

Laboratori Alter S.r.l., via Egadi, 7 – 20144 Milano

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

Aciclovir Alter 800 mg compresse – 35 compresse    AIC n. 036110017

Aciclovir Alter 400 mg/5 ml - flacone 100 ml    AIC n. 036110029

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

Data della prima autorizzazione: Novembre 2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACICLOVIR ALTER 5% CREMA

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un grammo di crema contiene:

Principio attivo: aciclovir 50 mg

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Crema per uso cutaneo.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

ACICLOVIR ALTER 5% crema é 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 ALTER crema deve essere applicato 5 volte al giorno ad intervalli di circa 4 ore. ACICLOVIR ALTER crema deve essere applicato 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 continuare fino ad un massimo di 10 giorni.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (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.

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o dipendenza dal farmaco.

Il medicinale contiene metilparaidrossibenzoato che può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

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

##### Fertilità

Vedere *Studi clinici* nel 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 a seguito dell'applicazione topica di aciclovir crema è molto bassa.

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

La somministrazione a livello sistemico di aciclovir nei test standard accettati a livello internazionale, non ha prodotto effetti di tossicità embrionale o effetti teratogeni nei conigli, nei ratti o nei topi.

In una prova sperimentale nei ratti 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 tuttavia incerta.

#### Allattamento

Dati limitati indicano che il farmaco si trova nel latte materno a seguito della 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 e sull'uso di macchinari**

Nessuno noto.

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

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

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.

Raro: Moderata secchezza e desquamazione della pelle.

Prurito

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: reazioni di ipersensibilità immediata che includono angioedema ed orticaria.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema

nazionale di segnalazione <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Anche nel caso venga ingerito l'intero contenuto di un tubo di crema non si dovrebbero attendere effetti indesiderabili.

### **5.-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso topico. Codice ATC: D06BB03.

##### Meccanismo d'azione

L' Aciclovir è un antivirale altamente attivo, *in vitro*, contro i virus Herpes Simplex di tipo 1 e 2 ed il virus 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 trifosfato. Il primo stadio del processo di fosforilazione è dipendente dalla Timidina chinasi codificata dal virus. L'aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA-polimerasi virale bloccando il proseguimento della sintesi del DNA-virale senza interferire con i normali processi cellulari.

##### 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 farmacocinetica hanno rilevato solo un assorbimento sistemico minimale di aciclovir a seguito di somministrazioni ripetute a livello topico di Aciclovir Alter 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 l'aciclovir non comporta rischi genetici per l'uomo.

Aciclovir non si è dimostrato 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

Tefose 1500, glicerina, acido stearico, paraffina liquida, metilparaben, acqua depurata.

### 6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### 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

Crema al 5% - Tubo da 3 g.

Crema al 5% - Tubo da 10 g.

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

Nessuna in particolare

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

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

Laboratori Alter S.r.l., via Egadi, 7 – 20144 Milano

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

ACICLOVIR ALTER 5% Crema "tubo 3 g"      AIC n. 036110043  
ACICLOVIR ALTER 5% Crema "tubo 10 g"      AIC n. 036110056

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

Data della prima autorizzazione: 22/11/2005  
Data del rinnovo più recente: 22/11/2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### ACICLOVIR ALTER 5% crema

Aciclovir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

Usi questo medicinale sempre come esattamente descritto in questo foglio o come il medico o il farmacista le hanno detto di fare.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se desidera maggiori informazioni o consigli, si rivolga al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Si rivolga al medico se non nota miglioramenti o se nota un peggioramento dei sintomi dopo 4-5 giorni

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ACICLOVIR ALTER e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ACICLOVIR ALTER
3. Come usare ACICLOVIR ALTER
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ACICLOVIR ALTER
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ACICLOVIR ALTER e a cosa serve

ACICLOVIR ALTER crema contiene un principio attivo chiamato aciclovir, che appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antivirali.

ACICLOVIR ALTER è indicato per trattare le infezioni cutanee causate dal virus dell'*Herpes simplex* quali l'herpes delle labbra e l'herpes genitale primario (che si presenta per la prima volta) o ricorrente (che continua a ricomparire).

Si rivolga al medico se non si sente meglio o se si sente peggio dopo 4-5 giorni.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare ACICLOVIR ALTER

##### Non usi ACICLOVIR ALTER

- se è allergico ad aciclovir, a valaciclovir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare ACICLOVIR ALTER.

ACICLOVIR ALTER non va applicato sugli occhi, né sulle mucose della bocca o della vagina perché potrebbe causare delle irritazioni.

Si rivolga al medico ed usi questo medicinale con cautela se:

- è gravemente immunocompromesso, ossia si trova in una condizione in cui il sistema immunitario funziona meno bene e il suo organismo è più sensibile alle infezioni (ad esempio se lei ha l'HIV o l'AIDS o se ha subito un trapianto di midollo osseo).

In questo caso, potrebbe essere necessaria la somministrazione di aciclovir per bocca (orale).

Eviti il trattamento per lunghi periodi, perché può causare una reazione allergica (sensibilizzazione). Se ciò accade interrompa immediatamente il trattamento e si rivolga al medico.

#### **Altri medicinali e ACICLOVIR ALTER**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza usi questo medicinale soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci sono dati disponibili per stabilire l'effetto del medicinale sulla capacità di guida e sull'utilizzo di macchinari.

#### **ACICLOVIR ALTER contiene metil-para-idrossibenzoato**

Questo medicinale contiene metil-para-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

### **3. Come usare ACICLOVIR ALTER**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento prevede 5 applicazioni al giorno ad intervalli di circa 4 ore.

Applichi ACICLOVIR ALTER crema sulle lesioni, o sulle zone dove queste si stanno sviluppando, non appena nota la comparsa di prurito e sensazione di bruciore o dolore (prodromi o eritema).

La terapia deve continuare per almeno 4 giorni per l'herpes labiale e per 5 giorni per l'herpes genitale. Se non si è avuta guarigione, il trattamento può continuare fino ad un massimo di 10 giorni.

#### **Se usa più ACICLOVIR ALTER di quanto deve**

In caso di assunzione accidentale di una quantità eccessiva di ACICLOVIR ALTER contatti immediatamente il medico o si rivolga al Pronto Soccorso del più vicino ospedale.

Non sono stati descritti casi di sovradosaggio. Anche nel caso in cui venga ingerito l'intero contenuto del tubo di crema, non si dovrebbero verificare effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- bruciore o dolore transitori.

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- secchezza e desquamazione della pelle;
- prurito;
- arrossamento della pelle (eritema);
- reazione infiammatoria della pelle (dermatite da contatto) dovuta principalmente ai componenti della crema base.

**Molto Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- angioedema (gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione e nella respirazione);
- orticaria.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare ACICLOVIR ALTER

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene ACICLOVIR ALTER**

- Il principio attivo è aciclovir. Ogni grammo di crema contiene 50 mg di aciclovir.
- Gli altri componenti sono: tefose 1500, glicerina, acido stearico, paraffina liquida, metil-paraidrossibenzoato, acqua depurata.

### **Descrizione dell'aspetto di ACICLOVIR ALTER e contenuto della confezione**

Crema - Confezione contenente un tubo da 10 g di crema al 5%.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Laboratori Alter S.r.l., Via Egadi, 7 – 20144 Milano

### **Produttore**

LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPharma S.p.A. - Via Licinio,11 22036 Erba (CO)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:**