

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zovirax 400 mg/5 ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml contienen 400 mg de aciclovir (cada ml contiene 80 mg de aciclovir).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 5 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218), 1 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-216), 1575 mg de sorbitol (E-420) y menos de 1 mg de alcohol bencílico por cada 5 ml de suspensión oral.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanquecino, con un olor a naranja característico.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones por Virus Herpes Simplex:

- Zovirax está indicado en lactantes, niños, adolescentes y adultos en el tratamiento de infecciones de la piel y membranas mucosas producidas por el virus herpes simplex (VHS), incluyendo herpes genital inicial y recurrente (excluyendo infecciones por VHS en neonatos e infecciones graves por VHS en niños inmunodeprimidos).
- Zovirax está indicado en adultos en la prevención de infecciones recurrentes provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunocompetentes.
- Zovirax está indicado en lactantes, niños, adolescentes y adultos en la profilaxis de las infecciones provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunodeprimidos.

Infecciones por Virus Varicela-Zoster:

- Zovirax está indicado en lactantes, niños, adolescentes y adultos en el tratamiento de la varicela en pacientes inmunocompetentes.
- Zovirax está indicado en adultos en el tratamiento del herpes zoster en pacientes inmunocompetentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de infecciones por el Virus Herpes Simplex

Adultos

Para el tratamiento de infecciones producidas por virus herpes simplex se administrarán:

- 2,5 ml de suspensión (200 mg de aciclovir), 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 5 días. En infecciones iniciales severas puede ser necesario prolongar el tratamiento.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo tras un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, la dosis puede ser doblada a:

- 5 ml de suspensión (400 mg de aciclovir), 5 veces al día. También puede utilizarse otras presentaciones de administración por vía intravenosa.

El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible. En el caso de episodios recurrentes, el tratamiento se debe iniciar preferiblemente durante el periodo prodrómico o cuando aparezcan las primeras lesiones.

Población pediátrica

Para el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus herpes simplex en niños y adolescentes (de 2 a 18 años), se administrarán las mismas dosis de tratamiento que en los adultos.

En el caso de lactantes (de 28 días a 23 meses), se administrará la mitad de la dosis que en los adultos.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal.

Se debe mantener una hidratación adecuada.

En el tratamiento de infecciones por virus herpes simplex, en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (2,5 ml de suspensión dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Prevención de infecciones recurrentes del Herpes Simplex en pacientes inmunocompetentes

Adultos

Para la supresión de infecciones producidas por virus herpes simplex en pacientes inmunocompetentes, la dosis a administrar es de:

- 2,5 ml de suspensión (200 mg de aciclovir), 4 veces al día a intervalos de aproximadamente 6 horas.
- Muchos pacientes pueden ser tratados convenientemente con dosis de 5 ml de suspensión (400 mg de aciclovir), 2 veces al día a intervalos de 12 horas.

En algunos pacientes pueden observarse efectos terapéuticos con dosis de 2,5 ml de suspensión administrados 3 veces al día, en intervalos de 8 horas, o incluso 2,5 ml de suspensión, 2 veces al día, en intervalos aproximados de 12 horas.

Algunos pacientes pueden experimentar infecciones recurrentes con dosis diarias totales de 10 ml de suspensión (800 mg de aciclovir).

El tratamiento será interrumpido periódicamente a intervalos de 6 a 12 meses para observar posibles cambios en el proceso de la enfermedad.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la supresión de las infecciones provocadas por el herpes simplex en niños inmunocompetentes.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener una hidratación adecuada.

En la prevención de infecciones por virus herpes simplex en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (2,5 ml de suspensión dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Profilaxis de las infecciones provocadas por el Virus Herpes Simplex en pacientes inmunodeprimidos

Adultos

Para la profilaxis de infecciones producidas por virus herpes simplex en pacientes inmunodeprimidos, la dosis a administrar es de:

- 2,5 ml de suspensión (200 mg de aciclovir) administrados 4 veces al día a intervalos de aproximadamente 6 horas.

En pacientes con inmunodepresión grave (por ejemplo tras un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, la dosis puede ser doblada a:

- 5 ml de suspensión (400 mg de aciclovir) administrados en ambos casos 4 veces al día.

También pueden utilizarse otras presentaciones de administración por vía intravenosa.

La duración de la administración profiláctica se determina por la duración del periodo de riesgo.

Población pediátrica

Para la profilaxis de infecciones producidas por virus herpes simplex en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) inmunodeprimidos, se administrarán las mismas dosis de tratamiento que en los adultos.

En el caso de lactantes (de 28 días a 23 meses), se administrará la mitad de la dosis que en los adultos.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener una hidratación adecuada.

En la profilaxis de infecciones por virus herpes simplex en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (2,5 ml de suspensión dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Tratamiento de la varicela y el herpes zóster

Adultos

Para el tratamiento de varicela e infecciones por herpes zóster, la dosis a administrar será de:

- 10 ml de suspensión (800 mg de aciclovir) 5 veces al día a intervalos de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 7 días.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo después de un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, se debe considerar la administración por vía intravenosa.

El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible una vez que se detecte la infección. El tratamiento obtiene mejores resultados si se inicia tan pronto como aparece la erupción. Existen otras presentaciones disponibles para dosis superiores a 400 mg de aciclovir.

Población pediátrica

Para el tratamiento de la varicela en la población pediátrica, la dosis a administrar será:

- En niños (mayores de 6 años de edad) y adolescentes se administrarán 10 ml de suspensión (800 mg de aciclovir) 4 veces al día durante 5 días.
- En niños con edades comprendidas entre los 2 años de edad y menores de 6 se administrarán 5 ml de suspensión (400 mg de aciclovir) 4 veces al día durante 5 días.

En niños menores de 2 años de edad se administrarán 200 mg de aciclovir 4 veces al día (2,5 ml de suspensión) durante 5 días. Para calcular la posología con mayor exactitud, se pueden calcular 20 mg aciclovir/kg de peso corporal (sin sobrepasar 800 mg/día) 4 veces al día. El tratamiento se debe administrar durante 5 días.

No hay datos disponibles para el tratamiento de infecciones por herpes zóster en niños inmunocompetentes. Existen otras presentaciones disponibles para dosis superiores a 400 mg de aciclovir.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener una hidratación adecuada.

Para el tratamiento de varicela e infecciones por herpes zóster en pacientes con insuficiencia renal, la dosis a administrar será:

- En pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto) la dosis a administrar es de 800 mg de aciclovir (10 ml de suspensión), 2 veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango 10-25 ml/minuto) la dosis a administrar es de 800 mg aciclovir (10 ml de suspensión), 3 veces al día, a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Forma de administración

Vía oral.

No diluir la suspensión oral.

La suspensión se administrará empleando la cucharita doble que permite dosificar 2,5 ml y 5 ml. Para la administración de una dosis de 100 mg, se puede utilizar la cucharita doble proporcionada o, alternativamente, una jeringa graduada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (aciclovir), a valaciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada:

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Los pacientes de edad avanzada pueden tener reducida la función renal y, por lo tanto, se debe considerar la necesidad de reducir la dosis a este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas neurológicas y deben ser estrechamente monitorizados para controlar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles con la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Los tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir (ver sección 5.1).

El riesgo de insuficiencia renal se ve incrementado con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos no son suficientes para determinar que el tratamiento con aciclovir reduce la incidencia de complicaciones asociadas a varicela en pacientes inmunocompetentes.

Estado de hidratación:

Se debe tener especial cuidado en mantener una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 1575 mg de sorbitol en cada 5 ml de suspensión oral.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

El sorbitol puede provocar malestar gastrointestinal y un ligero efecto laxante.

Este medicamento contiene menos de 1 mg de alcohol bencílico en cada 5 ml de suspensión oral.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

No se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) en cada 5 ml de suspensión oral; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

El aciclovir se elimina principalmente inalterado en orina mediante secreción tubular renal activa.

Cualquier fármaco administrado concomitantemente que compita con este mecanismo puede incrementar las concentraciones plasmáticas de aciclovir.

Probenecid y cimetidina incrementan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.

De la misma manera, se han observado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando ambos medicamentos se administran en combinación. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico de aciclovir.

Un estudio experimental de cinco sujetos varones indica que la terapia concomitante con aciclovir aumenta en aproximadamente un 50% el AUC de la teofilina total administrada. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas durante la terapia concomitante con aciclovir.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de aciclovir solo debe ser considerado cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido.

En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 5 veces al día, se han detectado en la leche materna concentraciones de aciclovir que oscilan entre 0,6 a 4,1 veces los correspondientes niveles plasmáticos. Estos niveles expondrían potencialmente a los lactantes a dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg/día. En consecuencia, se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad de las mujeres.

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales de espermatozoides, se ha demostrado que las dosis de aciclovir por vía oral de hasta 1 g al día durante un máximo de seis meses no tienen efectos clínicamente significativos en cuanto al recuento, la motilidad y la morfología espermáticos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir antes de conducir o utilizar máquinas.

No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del principio activo.

4.8. Reacciones adversas

Las categorías de frecuencia asociadas con los acontecimientos adversos son estimaciones. Para la mayoría de los efectos, no se dispone de datos adecuados para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado el siguiente convenio para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Muy raras: Agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma.

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son reversibles y por lo general afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.

Muy raras: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello.

La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir es incierta.

Raras: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.

Muy raras: *Fallo renal agudo, dolor renal.*

El dolor renal puede estar asociado a fallo renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, fiebre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Aciclovir se absorbe parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente sin efectos tóxicos. La sobredosis accidental y repetida de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado a efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (cefalea y confusión).

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a la elevación de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre y al posterior fallo renal. La sobredosificación de aciclovir intravenoso, se puede asociar a efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento

Se debe observar estrechamente a los pacientes con el fin de identificar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de manera significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción ante los síntomas de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB01

Mecanismo de acción

Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibitora *in vitro* e *in vivo* frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2, el virus varicela zóster (VVZ).

La actividad inhibitora de aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de células normales no infectadas, no utiliza aciclovir como sustrato de forma eficiente, por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja. Sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral inhibiendo la replicación del ADN viral al impedir terminar la duplicación de la cadena tras su incorporación al ADN viral.

Efectos farmacodinámicos

Tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con reducida sensibilidad, las cuales pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir.

La mayoría de los aislados clínicos con sensibilidad reducida han sido relativamente deficientes en TK viral; sin embargo, también se han observado cepas con TK y ADN polimerasa viral alteradas.

Exposiciones *in vitro* de aislados del VHS a aciclovir pueden conducir también a la aparición de cepas menos sensibles. La relación entre la sensibilidad determinada *in vitro* de aislados del VHS y la respuesta clínica al tratamiento con aciclovir no está clara.

Todos los pacientes deberían tener cuidado para evitar la transmisión potencial del virus, especialmente cuando están presentes las lesiones activas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aciclovir se absorbe parcialmente a través del intestino. La biodisponibilidad oral media varía entre el 10% y el 20%. En condiciones de ayuno, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de 0,4 $\mu\text{g/ml}$ se alcanza en 1,6 horas tras una dosis de 200 mg administrada como suspensión oral o cápsula. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssm\acute{a}x}$) se incrementa a 0,7 $\mu\text{g/ml}$ (3,1 μM) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas. Se observa un incremento menor al proporcional en los niveles de $C_{ssm\acute{a}x}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas, con valores que alcanzan 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (5,3 μM) y 1,8 $\mu\text{g/ml}$ (8 μM), respectivamente.

Distribución

La media del volumen de distribución de 26 l indica que aciclovir se distribuye por toda el agua corporal. Los valores aparentes tras la administración oral (Vd/F) oscilan entre 2,3 l/kg y 17,8 l/kg. Como la unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (del 9 al 33%), no se esperan interacciones farmacológicas que impliquen desplazamiento del lugar de unión. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 50% de los correspondientes niveles plasmáticos en estado estacionario.

Metabolismo o Biotransformación

Aciclovir se excreta principalmente de forma inalterada por vía renal. El único metabolito conocido en la orina es la 9-carboximetoxi-metilguanina y representa el 10%-15% de la dosis excretada en la orina.

Eliminación

La exposición sistémica media ($AUC_{0-\infty}$) al aciclovir es de 1,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tras la administración de una dosis de 200 mg. Se ha observado que la vida media plasmática final del aciclovir en adultos tras la administración oral varía de 2,8 a 4,1 horas. El aclaramiento renal del aciclovir ($CL_r = 14,3 \text{ l/h}$) es notablemente superior al aclaramiento de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular, además de la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco. La vida media y el aclaramiento total de aciclovir dependen de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

No existen datos farmacocinéticos de la formulación oral en neonatos. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos en neonatos (de 0 a 3 meses de edad) de la formulación intravenosa, con dosis de 10 mg/kg administrados mediante perfusión durante un período de una hora cada 8 horas, observándose una semivida plasmática final de 3,8 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida final fue de 19,5 horas. La media de la semivida de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60% durante la diálisis.

El aclaramiento corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Los resultados de un gran número de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que es poco probable que aciclovir pueda producir riesgos genéticos para el hombre.

Carcinogénesis

Estudios a largo plazo en ratas y ratones, evidenciaron que aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

Fertilidad

Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no afecta a la fertilidad.

Se han notificado un gran número de efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis asociados a la toxicidad global en ratas y perros cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica.

Teratogenicidad

La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente, no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En pruebas no estándar en ratas, se observaron deformaciones fetales únicamente después de administrar dosis subcutáneas tan altas que produjeron toxicidad materna. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido no cristizable (70%) (E420)

Glicerol (E422)

Celulosa microcristalina (E460) y carboximetilcelulosa de sodio (Avicel RC 591F)

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)

Saborizante de naranja 501.202 TEU (contiene alcohol bencílico)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Frasco de 100 ml: una vez abierto, el periodo de validez es de 15 días. Conservar por debajo de 25°C

Frasco de 200 ml: una vez abierto, el periodo de validez es de 27 días. Conservar por debajo de 25°C

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de color topacio, tipo III con tapón metálico de rosca con cierre de seguridad o cierre de plástico a prueba de niños. Envase que contiene un frasco de 100 ml o 200 ml, acompañado de una cucharita doble para dosificar 2,5 ml y 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.

P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.226

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10/marzo/1992

Fecha de la última renovación: 30/enero/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

junio 2022

La información más detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>