

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Stada 800 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 comprimido contiene 800 mg de aciclovir

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, redondo y biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del virus de la varicela zóster, en infecciones de la piel y de las mucosas en pacientes inmunocompetentes en los que una evolución grave puede ser prevenida.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

800 mg de aciclovir, 5 veces al día, aproximadamente cada 4 horas, omitiendo la dosis de la noche. El tratamiento debe ser iniciado dentro de las 48 horas después de la aparición de los síntomas de la infección. El tratamiento debe durar 7 días.

En pacientes con trasplante de médula ósea o en pacientes con absorción disminuida del tubo digestivo, la administración intravenosa de aciclovir constituye el tratamiento de primera elección.

Edad avanzada

Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada y la dosis se debe ajustar en consecuencia (ver insuficiencia renal). Se debe mantener una hidratación adecuada en pacientes de edad avanzada que toman elevadas dosis orales de aciclovir.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución cuando se administra aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Debe mantenerse una hidratación adecuada.

En el tratamiento de las infecciones por herpes zóster se recomienda ajustar la dosis de aciclovir a 800 mg, dos veces al día, a intervalos de aproximadamente doce horas para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto), y 800 mg de Aciclovir, tres veces al día, a intervalos de aproximadamente ocho horas para pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango de 10-25 ml/minuto).

Población pediátrica

Para el tratamiento en niños de las infecciones por el virus de la varicela zóster, no hay datos disponibles con respecto a la dosis óptima.

Método de administración

Los comprimidos de aciclovir 800 mg deben tomarse con ½ vaso de agua o cualquier otro líquido.

Duración del tratamiento

Para obtener una buena respuesta terapéutica se aconseja un tratamiento precoz de las reacciones cutáneas iniciales.

La duración del tratamiento de las infecciones por el virus de varicela zóster es al menos de 7 días. Dependiendo del estado clínico del paciente podría ser necesario continuar el tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe mantenerse una hidratación adecuada en pacientes que recibieron i.v. o altas dosis orales de aciclovir.

El riesgo de insuficiencia renal aumenta con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos.

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

Aciclovir se elimina por depuración renal, por lo tanto en pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe reducirse (ver sección 4.2). En este grupo de pacientes se debe incluir pacientes de edad avanzada con la función renal disminuida, en los que hay que considerar la reducción de la dosis. Tanto los pacientes de edad avanzada, como los pacientes con insuficiencia renal, tienen mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios neurológicos y deben ser monitorizados para detectar evidencia de estos efectos. En los casos conocidos, estas reacciones fueron generalmente reversibles, tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Tratamientos prolongados o repetidos con Aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos, puede dar lugar a la selección de cepas de virus con sensibilidad reducida, que no pueden responder a un tratamiento continuado con aciclovir (ver sección 5.1).

Debido al posible contagio de sus parejas, se debe aconsejar a los pacientes con infección por el virus del herpes genital que se abstengan de mantener relaciones sexuales mientras sean visibles las lesiones.

La gravedad de las infecciones recurrentes varía dependiendo del estado del sistema inmunitario del paciente, la frecuencia y duración de los períodos de infección, el grado de afectación de la piel y la presencia de reacciones sistémicas. Estos factores se deben tener en consideración durante el tratamiento. El tratamiento puede consistir en recomendaciones y alivio sintomático o en un tratamiento etiológico. Los problemas físicos, emocionales y psicosociales ocasionados por las infecciones por el virus del herpes pueden variar de un paciente a otro. La elección del tratamiento también depende de la situación de cada paciente concreto.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir se elimina inalterado principalmente en la orina a través de la secreción tubular renal activa. Cualquier medicamento administrado al mismo tiempo, que compite con este mecanismo, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir. **Probenecid** y **cimetidina** aumentan la AUC de aciclovir por este mecanismo, y reducen el aclaramiento renal de aciclovir. Del mismo modo se ha demostrado aumento en plasma de AUC de aciclovir y del metabolito inactivo de **mofetil micofenolato**, un agente inmunosupresor usado en pacientes trasplantados, cuando los medicamentos se

coadministran. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio índice terapéutico de aciclovir.

La administración simultánea de **interferón** puede potenciar la eficacia mutua.

El uso combinado con **zidovudina**, puede dar lugar a neuropatías, convulsiones y letargo.

Un estudio experimental en cinco sujetos masculinos indicó que la terapia concomitante con aciclovir aumenta el AUC de **teofilina** totalmente administrada en aproximadamente el 50%. Se recomienda medir las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento concomitante con aciclovir.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de aciclovir sólo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superan la posibilidad de riesgos desconocidos.

Un registro de embarazos después de la comercialización de aciclovir, ha documentado los resultados de embarazos de mujeres expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados del registro no muestran un aumento de defectos de nacimiento entre los sujetos expuestos a aciclovir en comparación con la población general, y los defectos de nacimiento no muestran un patrón consistente o único que sugiera una causa común.

La administración sistémica de aciclovir en ensayos estándar internacionalmente aceptados no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En un ensayo no estándar en ratas, se observaron anomalías fetales, pero sólo se produjo toxicidad materna después de altas dosis subcutáneas. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de aciclovir, el principio activo, en la leche materna. Esto se debe tener en cuenta durante el período de lactancia.

Tras la administración oral de 800 mg de aciclovir, 5 veces al día, se ha detectado la presencia de aciclovir en la leche materna a concentraciones que oscilan entre 0,6 y 4,1 veces las correspondientes concentraciones en plasma. Estos niveles potencialmente exponen a los lactantes a dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg / kg / día. Sin embargo, para el tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple en neonatos, aciclovir se administra por vía intravenosa en dosis de hasta 30 mg/kg/día.

Por lo tanto, se aconseja precaución si se ha de administrar aciclovir 800 mg a madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

No se han realizado estudios para investigar los efectos sobre el rendimiento en la conducción o la capacidad de utilizar máquinas. Además, no se puede predecir un efecto perjudicial sobre tales actividades a partir de la farmacología de la sustancia activa. Sin embargo, en algunos casos se ha informado de fatiga, dolor de cabeza y reacciones neurológicas leves. Estas reacciones se deben tener en cuenta cuando se ejerzan estas funciones.

4.8. Reacciones adversas

Las categorías de frecuencias asociadas con las reacciones adversas abajo mencionadas son estimaciones. Para la mayoría de reacciones adversas no estaban disponibles los datos adecuados para estimar la incidencia. Además, las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias, utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raro ($< 1/10.000$).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Anafilaxis.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión, alucinaciones.

Poco frecuentes: Insomnio.

Muy raros: Desarraigo (reversible tras la interrupción del tratamiento), agitación, síntomas psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, mareos, somnolencia.

Muy raros: Temblor, ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, alteración de conciencia hasta el coma.

Las reacciones adversas anteriormente mencionadas son normalmente reversibles y a menudo notificadas en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores de predisposición (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Raros: Aumentos reversibles en la bilirrubina y las enzimas hepáticas relacionadas

Muy raros: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Urticaria, aumento de pérdida difusa del pelo.

El aumento de pérdida difusa del pelo, se ha asociado con una amplia variedad de procesos de enfermedades y de medicamentos, pero la relación de este trastorno con la terapia con aciclovir es incierta.

Raro: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Raros: Aumento de la urea en sangre y la creatinina

Muy raros: Insuficiencia renal aguda, dolor renal.

El dolor renal puede estar asociado con insuficiencia renal.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuentes: Cansancio, fiebre, fatiga

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 nacional de

notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Aciclovir es sólo parcialmente absorbido en el tracto gastrointestinal. Pacientes que han ingerido sobredosis de aciclovir de hasta 20 g. en una sola ocasión, por lo general no presentan efectos tóxicos. Accidentalmente, sobredosis repetidas de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado con efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (dolor de cabeza y confusión).

La sobredosis de aciclovir IV. ha dado lugar a elevaciones de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre e insuficiencia renal posterior. Efectos neurológicos incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma, se han descrito en asociación con una sobredosis.

Aciclovir puede ser eliminado del organismo mediante hemodiálisis.

Tratamiento

Los pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta significativamente la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, ser considerada una opción de manejo en caso de sobredosis sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico.

Código ATC: J05AB01

Aciclovir es en sí mismo una sustancia farmacodinámicamente inactiva. Después de penetrar en las células infectadas con el virus del herpes simple (VHS) o el virus de la varicela zóster (VVZ), se convierte en la sustancia activa aciclovirtrifosfato, un agente viroestático. Esta conversión de aciclovir está catalizada por la VHS timidina cinasa o la VVZ timidina cinasa vírica, una enzima que es esencial para la replicación del virus. De esta forma, el virus sintetiza su propio agente viroestático.

La afinidad de aciclovir por la polimerasa del ADN vírico es de 10 a 20 mayor que por la polimerasa del ADN celular y, por lo tanto, la actividad de la enzima vírica se inhibe de forma selectiva.

Aciclovir es incorporado al ADN vírico por la polimerasa del ADN vírico.

Debido a que aciclovir carece de un grupo 3'-hidroxilo, los nucleótidos no pueden seguir añadiéndose por enlaces 3'-5', lo que da lugar a la interrupción de la cadena. De esta forma se obtiene una reducción efectiva en la reproducción del virus.

El virus del herpes simple tipo I y II y el virus de la varicela zóster son muy sensibles al aciclovir.

En pacientes gravemente inmunocomprometidos el tratamiento duradero o repetido con aciclovir puede dar lugar a una selección de cepas víricas con sensibilidad reducida. Como resultado de esta selección estos pacientes dejarán de responder al tratamiento con aciclovir.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Aciclovir se absorbe en parte por el tubo digestivo; aproximadamente el 20% de la dosis administrada es absorbida rápidamente después de la administración. El principal metabolito, la 9-carboximetilguanina, es inactivo; este metabolito es responsable de aproximadamente un 10-15% de la cantidad que se excreta en la orina.

La cantidad de aciclovir absorbida en el plasma se excreta predominantemente inalterada por los riñones (tanto por filtración glomerular como por secreción tubular).

En pacientes con función renal normal, la semivida plasmática de aciclovir es de aproximadamente 3 horas. En pacientes con función renal alterada, la semivida plasmática está aumentada, pudiendo llegar a

alrededor de 20 horas en pacientes con fallo renal en fase terminal, y como resultado general, las dosis de aciclovir habitualmente recomendadas no causarán la acumulación de aciclovir hasta niveles de dosis más altos que los que se utilizan de manera segura durante la infusión intravenosa de aciclovir.

Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son de aproximadamente el 50% de las correspondientes concentraciones plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9-33%). Por lo tanto, no se espera que se produzcan interacciones como resultado del desplazamiento de aciclovir por otro fármaco.

En recién nacidos (de 0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrada por perfusión durante un período de una hora cada 8 horas, se encontró que el C^{ss}_{max} era de 61,2 micromolar (13,8 microgramos/ml) y el C^{ss}_{min} era de 10,1 micromolar (2,3 microgramos/ml). Un grupo separado de recién nacidos tratados con 15 mg/kg cada 8 horas mostró aumentos proporcionales de dosis aproximada, con una C_{max} de 83,5 micromolar (18,8 microgramos/ml) y C_{min} de 14,1 micromolar (3,2 microgramos/ml).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Un gran número de pruebas *in vitro* demuestra que, a concentraciones muy elevadas, pueden producirse lesiones cromosómicas. Durante los estudios *in vitro*, no se observaron lesiones cromosómicas.

En estudios a largo plazo en la rata y el ratón, no se demostró que aciclovir sea carcinogénico. La administración sistémica de aciclovir en pruebas normalizadas aceptadas internacionalmente no produjo efectos embriotóxicos ni teratogénicos en varias especies. En pruebas no normalizadas realizados en ratas, no se observaron efectos sobre el feto, excepto a dosis altas, que también produjeron toxicidad materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata), copolividona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos conservados en un blíster de PVC/Al con recubrimiento de PVDC.

Comprimidos envasados en blísteres de 35, 50 o 500 comprimidos, los blísteres se acondicionan en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aciclovir Stada 800 mg comprimidos EFG, N° Reg.: 61.722

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

07.02.1996 / 07.02.2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020