

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Combix 800 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de aciclovir.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, de color blanco a blanquecino, ranurados en una cara y lisos por la otra. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Herpes Zóster: En el tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes. La mejoría es más efectiva en infecciones cutáneas progresivas o diseminadas. También reduce discretamente la progresión de las lesiones dérmicas y el dolor con el tratamiento durante 7-10 días en pacientes inmunocompetentes con herpes zóster. El tratamiento debería realizarse en las primeras 72 horas del cuadro, siendo el resultado mejor cuanto más precoz es la administración.

Se recomienda el tratamiento en aquellos pacientes de riesgo (diabéticos, malnutridos, etc.) y/o con herpes zóster grave, siendo el beneficio menor en el resto de pacientes.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que aciclovir oral, a la dosis recomendada, proporciona un notable beneficio clínico sobre la eliminación viral, erupción y dolor en la fase aguda de la enfermedad. Algunos estudios, frente a placebo, han demostrado una menor prevalencia de neuralgia post-herpética tras tratamiento con aciclovir.

Varicela: en ensayos clínicos realizados en pacientes inmunocompetentes frente a placebo, aciclovir ha demostrado ser eficaz en la reducción de la extensión de la erupción así como en la disminución de la intensidad del prurito y de la sintomatología general, cuando el tratamiento se inicia dentro de las primeras 24 horas tras la aparición del rash cutáneo característico. No se ha demostrado que el tratamiento con aciclovir disminuya la incidencia de complicaciones derivadas de la propia enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración

La primera dosis debe ser administrada tan pronto como sea posible una vez desarrollada la infección. En el caso de recidivas, será conveniente comenzar el tratamiento durante el período prodrómico, o cuando aparezcan las lesiones.

Adultos:

Pacientes con función renal normal:

- Herpes Zóster, 1 comprimido de 800 mg, ó 4 comprimidos de 200 mg 5 veces al día a intervalos de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna durante 7 días. En pacientes gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo después de un trasplante de médula) y en aquellos con dificultades en la absorción intestinal, es conveniente la administración por vía intravenosa.

- Varicela: 1 comprimido de 800 mg 5 veces al día a intervalos de 4 horas omitiendo la dosis nocturna durante 7 días.

Pacientes con alteración de la función renal:

- Herpes Zóster: se recomiendan 1 comprimido de 800 mg ó 4 comprimidos de 200 mg, 2 veces al día, para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto y 1 comprimido de 800 mg ó 4 comprimidos de 200 mg, 3 ó 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas, para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-25 ml/minuto.
- Varicela: 1 comprimido de 800 mg, 2 veces al día, para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto y 1 comprimido de 800 mg, 3 ó 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas, para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-25 ml/minuto.

Pacientes de edad avanzada

- En pacientes de edad avanzada se recomienda un aporte de líquido adecuado mientras estén sometidas a altas dosis de aciclovir por vía oral. En aquellos pacientes de edad avanzada con una función renal alterada se administrará una dosis reducida.

Población pediátrica

- Varicela:
Niños mayores de 6 años: 1 comprimido de 800 mg cuatro veces al día durante cinco días.

La posología puede calcularse con más exactitud como 20 mg/Kg de peso corporal (**sin sobrepasar 800 mg**) cuatro veces al día.

Existen otras presentaciones más adecuadas cuando se requiere dosis de 200 mg.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado de hidratación

Deberá tenerse especial cuidado en mantener la hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

Uso en pacientes con alteración de la función renal y en pacientes de edad avanzada

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con alteración de la función 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 en este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con alteración de la función renal tienen 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 de aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden resultar en la selección de cepas de virus con sensibilidad reducida, los cuales pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir (ver sección 5.1).

Se deben evitar las relaciones sexuales de pacientes de herpes genital con lesiones visibles, ya que existe el riesgo de transmitir la infección a la pareja.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas, aunque los medicamentos que alteran la fisiología renal podrían influir en la farmacocinética del aciclovir.

Aciclovir se elimina fundamentalmente 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 área bajo la curva del aciclovir por este mecanismo, y reducen el aclaramiento renal del aciclovir. De la misma manera, se han observado incrementos en las áreas bajo la curva plasmáticas del aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, un agente inmunodepresor utilizado en pacientes transplantados, cuando se administran simultáneamente. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico del aciclovir.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el seguimiento postcomercialización de aciclovir se han documentado casos de exposición en mujeres embarazadas a alguna de las formulaciones de aciclovir. Los hallazgos documentados no muestran un aumento en el número de malformaciones congénitas entre los sujetos expuestos a aciclovir comprimidos comparado con la población general y ninguna de estas alteraciones siguen un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

Sin embargo, no se administrará durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir comprimidos cinco veces al día, se ha detectado aciclovir en la leche materna a concentraciones que oscilaron 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 este medicamento a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

Solamente a dosis de aciclovir muy superiores a las utilizadas terapéuticamente se ha informado de efectos adversos, en gran parte reversibles, en la espermatogénesis asociados con la toxicidad general en ratas y perros. Estudios en la segunda generación de ratones no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad tras la administración por vía oral de aciclovir.

No se dispone de información de los efectos de aciclovir sobre la fertilidad de la mujer. Aciclovir ha demostrado no tener efectos definitivos sobre el recuento, morfología y motilidad del espermatozoides humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca del efecto de aciclovir sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Asimismo, no puede predecirse un detrimento sobre estas actividades al considerar la farmacología de esta sustancia activa.

Deberá considerarse el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas al conducir o manejar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias asociadas a las reacciones adversas descritas a continuación son estimadas. Para la mayoría de efectos, no existen datos disponibles para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos

Muy raros: 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

Raros: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Raros: aumentos reversibles de la bilirrubina y enzimas relacionados del hígado.

Muy raros: hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito, erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad)

Poco frecuentes: urticaria, pérdida de cabello acelerada y difusa

Como este tipo de caída de cabello se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, es incierta la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir.

Raros: angioedema

Trastornos renales y urinarios

Raros: incrementos de urea y creatinina en sangre

Muy raros: fallo renal agudo, dolor de riñones

El dolor de riñones puede estar asociado al 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: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Aciclovir se absorbe sólo parcialmente en el tracto gastrointestinal. Pacientes que hayan ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente no presentan efectos tóxicos. De forma casual, sobredosis repetidas de aciclovir por vía oral durante varios días se han asociado con efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (dolor de cabeza y confusión).

La sobredosis de aciclovir por vía intravenosa tuvo como resultado aumento de la creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo y fallo renal subsiguiente. Se han descrito, asociados a la sobredosis intravenosa, efectos neurológicos que incluyen confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento

Se debe controlar a los pacientes para detectar los signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta sensiblemente la eliminación del aciclovir de la sangre y puede, por tanto, ser considerada una opción de tratamiento en caso de sobredosis sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antiviral de acción directa; Nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05A B01.

Mecanismo de acción

Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibitoria *in vitro* e *in vivo* frente a los virus del Herpes humano, incluyendo el virus Herpes Simplex (VHS) tipos 1 y 2, virus Varicela Zóster (VVZ), virus de Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV). En cultivo celular, aciclovir tiene su mayor actividad antiviral frente al VHS-1, seguido (en orden decreciente de potencia) del VHS-2, VVZ, VEB y CMV.

La actividad inhibitoria del aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidinaquinasa de células normales, no infectadas, no utiliza aciclovir eficazmente como sustrato, y por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja; sin embargo, la timidinaquinasa codificada por VHS, VVZ y VEB convierte aciclovir en aciclovir monofosfato, un análogo de nucleósido, el cual es después convertido en difosfato y finalmente en trifosfato por enzimas celulares. Aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral e inhibe la replicación del ADN viral con la terminación de cadena resultante tras su incorporación en el ADN viral.

Tratamientos prolongados o repetidos de aciclovir en individuos gravemente inmunocomprometidos puede 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 la timidinaquinasa viral, sin embargo, también se han descrito cepas con timidinaquinasa viral y ADN polimerasa 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

Aciclovir se absorbe sólo parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado de equilibrio ($C_{ssm\acute{a}x}$) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas fueron 3,1 Mol (0,7 g/ml) y los niveles plasmáticos mínimos equivalentes (C_{ssmin}) fueron 1,8 Mol (0,4 g/ml). Los correspondientes niveles $C_{ssm\acute{a}x}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron 5,3 Mol (1,2 g/ml) y 8 Mol (1,8 g/ml) respectivamente, y los niveles C_{ssmin} equivalentes fueron 2,7 Mol (0,6 g/ml) y 4 Mol (0,9 g/ml).

En adultos la semivida plasmática terminal de aciclovir tras la administración de aciclovir por vía intravenosa es de unas 2,9 horas. La mayoría del fármaco se excreta inalterado por vía renal. El aclaramiento renal del aciclovir 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 9-carboximetoxi-metilguanina es el único metabolito significativo de aciclovir y representa aproximadamente, el 10-15% de la dosis administrada recuperada en la orina. Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 gramo de probenecid, la semivida terminal y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, aumenta en un 18% y en un 40%, respectivamente.

En adultos, la media de los niveles de $C_{ssm\acute{a}x}$ tras una infusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg fueron 22,7 Mol (5,1 g/ml), 43,6 Mol (9,8 g/ml) y 92 Mol (20,7 g/ml) respectivamente. Los niveles correspondientes de C_{ssmin} 7 horas más tarde fueron de 2,2 Mol (0,5 g/ml), 3,1 Mol (0,7 g/ml) y 10,2 Mol (2,3 g/ml), respectivamente. En niños mayores de 1 año, se observó una media similar de los niveles de $C_{ssm\acute{a}x}$ y C_{ssmin} cuando se sustituyó una dosis de 250 mg/m² por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m² por 10 mg/kg. En recién nacidos y en niños pequeños (0-3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, se observó que el valor de $C_{ssm\acute{a}x}$ era de 61,2 Mol (13,8 g/ml) y el de C_{ssmin} de 10,1 Mol (2,3 g/ml).

La semivida plasmática terminal en estos pacientes fue de 3,8 horas. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento corporal total disminuye con el aumento de la edad, asociado con disminuciones en el aclaramiento de creatinina aunque la semivida plasmática terminal varía muy poco.

En pacientes con disfunción renal crónica, se vio que la media de la semivida plasmática terminal era de 19,5 horas. El valor medio de la semivida de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir bajaron aproximadamente un 60% durante la diálisis.

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo tienen un valor de, aproximadamente, un 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 al 33%) y no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Existen estudios que han demostrado la ausencia de cambios en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando ambos se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Teratogénesis

La administración sistémica de aciclovir en ensayos estándar internacionalmente aceptados no produjo efectos embriotóxicos o teratogénos en conejos, ratas o ratones. En ensayos no estándar en ratas, se observaron anomalías fetales únicamente después de la administración subcutánea de altas dosis de aciclovir que fueron tóxicas para la madre. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

Mutagenicidad

Los resultados de un gran número de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que el aciclovir no es probable que presente riesgos genéticos para el hombre.

Carcinogénesis

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina (E460 (i))
Povidona
Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aciclovir Combix 800 mg comprimidos EFG: envase que contiene 35 comprimidos en blíster de PVC/Al.

Aciclovir Combix 800 mg comprimidos EFG: envase que contiene 500 comprimidos en blíster de PVC/Al (envase clínico).

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

Laboratorios Combix, S.L.U
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcon (Madrid), España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aciclovir Combix 800 mg comprimidos EFG: 63.614

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

Enero 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2014

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