

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Apotex 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de aciclovir

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blancos, redondos y biconvexos, marcados en una de las caras con “200” (9.0 ±0.2mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aciclovir Apotex 200 mg esta indicado en el tratamiento de infecciones de la piel y 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).

Aciclovir Apotex esta indicado en la profilaxis de infecciones recurrentes provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunocompetentes.

Aciclovir Apotex esta indicado en la profilaxis de las infecciones provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunodeprimidos.

Aciclovir Apotex esta indicado en el tratamiento de las infecciones por el Virus Varicela-Zoster (varicela y herpes zoster).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Tratamiento de infecciones producidas por virus herpes simplex: 200 mg de Aciclovir Apotex 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 graves puede ser necesario prolongar el tratamiento.

En pacientes gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo, tras un trasplante de médula ósea) o en pacientes absorción intestinal disminuida, la dosis puede ser doblada a: 400 mg de aciclovir (2 comprimidos de 200 mg), 5 veces al día. También pueden 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

Profilaxis de infecciones recurrentes provocadas por el virus herpes simplex en pacientes inmunocompetentes: 200 mg de Aciclovir Apotex administrado 4 veces al día a intervalos de aproximadamente 6 horas

Muchos pacientes pueden ser tratados convenientemente con dosis de 400 mg de Aciclovir Apotex 2 veces al día cada 12 horas.

En algunos pacientes pueden observarse efectos terapéuticos con dosis de 200 mg de Aciclovir Apotex administrados 3 veces al día, en intervalos de 8 horas, o incluso 2 veces al día, en intervalos aproximados de 12 horas

Algunos pacientes pueden experimentar infecciones recurrentes con dosis diarias totales de 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.

Profilaxis de infecciones recurrentes provocadas por el virus herpes simplex en pacientes inmunodeprimidos: 200 mg de Aciclovir Apotex administrado 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: 400 mg de Aciclovir Apotex 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.

Tratamiento de la varicela y herpes zóster: 800 mg Aciclovir Apotex administrados 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. EL tratamiento de la varicela de pacientes inmunocompetentes deberá comenarse 24 horas después de la aparición de la erupción.

Población pediátrica

Tratamiento y profilaxis del virus herpes simplex en pacientes inmunodeprimidos: 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 para el tratamiento del herpes, la administración por vía intravenosa, esta recomendada.

Tratamiento de infección por varicela

mayores de 6 años de edad:	800 mg Aciclovir Apotex 4 veces al día.
Entre 2 - 5 años de edad:	400mg Aciclovir Apotex 4 veces al día.
Menores de 2 años:	200mg Aciclovir Apotex 4 veces al día.

El tratamiento debe ser continuado durante 5 días.

La dosis se puede calcular más exactamente como 20 mg / kg de peso corporal (no exceder de 800 mg) de Aciclovir Apotex cuatro veces al día

No hay datos disponibles para el tratamiento de infecciones por herpes zóster en niños inmunocompetentes.

Pacientes 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 (1 comprimido de 200 mg dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Para el tratamiento de infecciones por herpes zóster en pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto) la dosis a administrar es de 800 mg de aciclovir, 2 veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas, y 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, 3 veces al día a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Forma de administración

Aciclovir Apotex comprimidos son para uso oral. Los comprimidos debes tragarse enteros con un poco de agua.

Los pacientes con altas dosis de aciclovir deben estar adecuadamente hidratados.

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 en este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia 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 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).

Estado de hidratación:

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

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

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

Sin embargo, no se administrará durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos. Los resultados de estudios de toxicología en la reproducción se incluyen en la Sección 5.3.

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.

Ver los estudios clínicos en la sección 5.2

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y 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.

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

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 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, diarreas, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Aumentos reversibles en la bilirrubina y las 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: Angiodema.

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 o cristaluria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://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.

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

La actividad inhibitoria 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 aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. 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.

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario ($C_{ssmáx}$) tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) y los niveles plasmáticos mínimos ($C_{ssmín}$) fueron de 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/ml}$). Los correspondientes niveles $C_{ssmáx}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron de 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente, y los niveles equivalentes de $C_{ssmín}$ fueron de 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) y 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

En adultos la vida media plasmática final de aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de unas 2,9 horas. La mayor parte 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 excretada en la orina.

Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g de probenecid, la vida media final y el área bajo la curva de concentración plasmática aumenta en un 18% y en un 40%, respectivamente.

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ss\text{máx}}$) tras una perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) y 105 μM (23,6 $\mu\text{g/ml}$). Los niveles correspondientes mínimos ($C_{ss\text{mín}}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) y 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{ss\text{máx}}$) y ($C_{ss\text{mín}}$) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m² se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m² se sustituyó por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, la $C_{ss\text{máx}}$ fue de 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) y la $C_{ss\text{mín}}$ de 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). La vida media plasmática final fue 3,8 horas. A Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una C_{max} de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) y C_{min} de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$). En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento corporal total se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

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.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Los resultados de una gran cantidad 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 el aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona K 30(E1202),

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)(E468),

Celulosa microcristalina (E460) Estearato de magnesio (E470b).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

1 año.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aciclovir Apotex 200 mg comprimidos acondicionados en blísteres de PVC/Aluminio.
Caja de cartón con 25 o 30 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg, 2
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017

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/>