

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Aurovitas 800 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de aciclovir.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, alargados, biconvexos, grabados con 'AR' y '800' separados por una ranura en una cara y lisos por la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. El tamaño es de 21 mm x 10 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aciclovir está indicado para el tratamiento de infecciones por virus varicela y herpes zóster (excluyendo infecciones por VHS en neonatos e infecciones graves por VHS en niños inmunodeprimidos).

Aciclovir está recomendado para niños mayores de 6 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de infecciones por virus varicela y herpes zóster:

Se debe administrar un comprimido de aciclovir 800 mg 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 7 días.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos (p.ej., tras 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 del herpes zóster obtiene mejores resultados si se inicia tan pronto como aparece la erupción. El tratamiento de la varicela en pacientes inmunocompetentes debe comenzar dentro de las 24 horas tras la aparición de la erupción.

Población pediátrica

Tratamiento de infección por varicela:

6 o más años: 800 mg de aciclovir 4 veces al día
El tratamiento debe continuarse durante 5 días.

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

Para el tratamiento de infecciones por el virus del herpes neonatal, se recomienda aciclovir intravenoso.

Dosis en personas de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal y la dosis se debe ajustar en consecuencia (ver a continuación “*Dosis en insuficiencia renal*”). Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis elevadas de aciclovir por vía oral.

Dosis en 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 herpes zóster se recomienda ajustar la dosis a 800 mg de aciclovir, 2 veces al día en intervalos de aproximadamente 12 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto), y 800 mg de aciclovir, 3 veces al día en intervalos de aproximadamente 8 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango 10 – 25 ml/minuto).

Forma de administración

Aciclovir Aurovitas comprimidos se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua. Asegúrese que los pacientes que tomen dosis altas de aciclovir mantengan una hidratación adecuada.

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 ajustada en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). Los pacientes de edad avanzada pueden tener reducida la función renal y, por lo tanto, se debe considerar la necesidad de ajustar 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 Reacciones adversas).

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.

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.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Solo se debe considerar el uso de aciclovir 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 ninguno de estos defectos de nacimiento sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

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

Sin embargo, se debe tener precaución al sopesar los beneficios potenciales del tratamiento frente a cualquier posible riesgo. Los resultados de los estudios toxicológicos sobre 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 estudios clínicos en 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, pero debe tenerse en cuenta el perfil de eventos adversos.

4.8 Reacciones adversas

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

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos: 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, temblor, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma.

Estas reacciones adversas son reversibles y, por lo general, notificadas en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares

Raras: aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.

Muy raras: hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito, erupción (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 asociarse a fallo renal y cristaluria.

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>

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 I y II; y el virus varicela zóster (VVZ).

La actividad inhibitoria de aciclovir frente al VHS-I, VHS-II y VVZ 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 y VVZ 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.

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 ($C_{\text{máx}}^{\text{ss}}$) tras la administración de dosis de 800 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) y los niveles equivalentes de $C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$ fueron de 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 ($C_{\text{máx}}^{\text{ss}}$) tras una perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) y 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$). Los niveles correspondientes mínimos ($C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) y 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{\text{máx}}^{\text{ss}}$) y ($C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$) 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 $C_{\text{máx}}^{\text{ss}}$ fue de 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) y la $C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$ de 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). La vida media plasmática final en estos pacientes fue de 3,8 horas. Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una $C_{\text{máx}}$ de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) y $C_{\text{mín}}$ de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$). En las personas de edad avanzada, el aclaramiento corporal total disminuye con el aumento de la edad asociado con la disminución del aclaramiento de creatinina, aunque hay pocos cambios en la vida media plasmática final.

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 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.

Teratogenicidad

La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente, no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en ratas, conejos 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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (PH-101)

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

Povidona K-30

Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aciclovir Aurovitas está disponible en blísteres de PVC transparente-lámina de aluminio.

Tamaños de envase: 35, 100 y 500 comprimidos.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019