

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Viatris 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 oblongos blancos y ranurados.

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. 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 severo, siendo el beneficio menor en el resto de pacientes.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el 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 (adultos y niños mayores de 6 años, ver sección 4.2):

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

Posología

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

Adultos

Pacientes con función renal normal:

Herpes zóster: 1 comprimido de 800 mg o 4 comprimidos de 200 mg 5 veces al día a intervalos de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna, durante 7 días. En pacientes seriamente 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: 1 comprimido de 800 mg o 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 o 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas, para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-25 ml/minuto.

Se recomienda precaución cuando se administre aciclovir a los pacientes con una función renal alterada. Debe mantenerse una hidratación adecuada.

Varicela: 1 comprimido de 800 mg, 2 veces al día para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min y 1 comprimido de 800 mg 3 o 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-25 ml/min.

Pacientes de edad avanzada

La posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada debe ser considerada y la dosis debe ajustarse en consecuencia (ver sección 4.4). Se mantendrá una adecuada hidratación en los pacientes de edad avanzada que estén tomando altas dosis de aciclovir por vía oral.

Población pediátrica

Varicela:

Niños mayores de 6 años: 1 comprimido de 800 mg cuatro veces al día durante 5 días.

Niños entre 2 y 6 años: 2 comprimidos de 200 mg cuatro veces al día durante 5 días.

Niños menores de 2 años: 1 comprimido de 200 mg cuatro veces al día durante 5 días.

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

En función de la dosis se deberá elegir la presentación (200 mg o 800 mg) más adecuada.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

4.3. Contraindicaciones

Aciclovir comprimidos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aciclovir, valaciclovir o a alguno 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 altas dosis de aciclovir por vía oral.

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

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 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 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).

Tratamientos prolongados o repetidos de aciclovir en individuos gravemente inmunocomprometidos pueden dar lugar a cepas de virus con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento continuado de aciclovir (ver sección 5.1).

Se deberá tener cuidado para evitar la transmisión potencial del virus, especialmente cuando están presentes las lesiones activas.

Se deben evitar las relaciones sexuales en pacientes de herpes genital con lesiones visibles, ya que existe riesgo de transmitir la enfermedad 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 principalmente inalterado en la orina a través de secreción tubular renal activa. Cualquier medicamento administrado conjuntamente que compita con este mecanismo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir.

Probenecid y cimetidina incrementan el área bajo la curva de aciclovir por este mecanismo, y reducen el aclaramiento renal de aciclovir. Del mismo modo se han observado incrementos en las áreas bajo la curva plasmática de aciclovir en plasma y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando los fármacos se administran conjuntamente. Sin embargo, no se requiere un ajuste de dosis debido al amplio margen terapéutico de aciclovir.

Un estudio experimental con cinco sujetos masculinos indica que la terapia concomitante con aciclovir aumenta la AUC del total de la teofilina administrada en aproximadamente un 50%. Se recomienda medir las concentraciones de plasma durante el tratamiento concomitante con aciclovir.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aciclovir sólo se utilizará en aquellos casos en los que previamente la valoración riesgo-beneficio de su aplicación aconseje su utilización.

Un estudio post-comercialización ha documentado los resultados del embarazo en mujeres expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados no han mostrado un aumento en el número de defectos de nacimiento entre sujetos expuestos a aciclovir en comparación con la población en general, y ningún defecto de nacimiento mostró un patrón consistente o único que sugiriera 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 solo después de dosis subcutáneas altas que produjeron una toxicidad maternal. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

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.

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

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 este principio activo.

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 ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de Órganos	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy raras:</i> anemia, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> cefalea, mareos <i>Muy raras:</i> agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma. Estas reacciones adversas 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	<i>Raras:</i> Disnea

Sistema de clasificación de Órganos	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	<i>Raras:</i> aumento reversible de la bilirrubina y las enzimas hepáticas relacionadas <i>Muy raras:</i> hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad) <i>Poco frecuentes:</i> urticaria, pérdida de cabello acelerada y difusa. La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una amplia variedad de enfermedades y medicamentos, la relación del evento con el tratamiento con aciclovir es incierta. <i>Raras:</i> Angioedema
Trastornos renales y urinarios	<i>Raras:</i> aumento de la urea y creatinina en sangre <i>Muy raras:</i> insuficiencia renal aguda, dolor de riñones El dolor de riñones puede estar asociado al fallo renal.
Trastornos generales y del lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> fatiga, fiebre, cansancio

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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 es absorbido sólo parcialmente en el tracto gastrointestinal. Los pacientes que han ingerido hasta 20 g de aciclovir en una sola dosis, por lo general, no presentan efectos tóxicos. La sobredosis accidental repetida de aciclovir por vía 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 por vía intravenosa tuvo como resultado un aumento de la creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre y consiguiente insuficiencia renal. Efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma se han descrito en asociación con una sobredosis.

Tratamiento

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

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 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) y los niveles plasmáticos mínimos equivalentes (C_{ssmin}) fueron 1,8 μmol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). 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 μmol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente, y los niveles C_{ssmin} equivalentes fueron 2,7 μmol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) y 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

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 de 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 perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg fueron 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) y 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente.

Los niveles correspondientes de C_{ssmin} 7 horas más tarde fueron de 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) y 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$), 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 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) y el de C_{ssmin} de 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

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 teratógenos 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 una gran cantidad 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 en ratas y ratones, evidenciaron que el aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar el envase en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en cajas de cartón de 35 comprimidos acondicionados en blíster de Al/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.
C/ General Aranz, 86
28027 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63760

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

20 Marzo 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2015

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/>