

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir BLUEPHARMA 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 blancos, oblongos, biconvexos, ranurados por una cara.

La ranura sirve únicamente 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. 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 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 es iniciado dentro de las primeras 24 horas tras la aparición del rash 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 period prodrómico, o cuando aparezcan las lesiones.

4.2.1 Posología

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 siete días.

Pacientes con alteración de la función renal:

Herpes zóster:

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 en 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 (ver sección 4.4). 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 4 veces al día durante 5 días.
- Niños entre 2 y 6 años: 2 comprimidos de 200 mg 4 veces al día durante 5 días.
- Niños menores de 2 años: 1 comprimido de 200 mg 4 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 ó 800 mg) más adecuada.

4.2.2 Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aciclovir o a 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.

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

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

4.6.1 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 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.

4.6.2 Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 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 Aciclovir BLUEPHARMA comprimidos a una mujer en periodo de lactancia.

4.6.3 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 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 ($\geq 1/100$ 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):

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacciones adversas |
|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático: | <i>Muy raros:</i> anemia, leucopenia, trombocitopenia. |
| Trastornos del sistema inmunológico: | <i>Raros:</i> anafilaxia. |
| Trastornos del sistema nervioso: | <i>Frecuentes:</i> cefalea, mareos. <i>Muy raros:</i> agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, nefalopatía, 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>Raros:</i> disnea. |
| Trastornos gastrointestinales: | <i>Frecuentes:</i> náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. |
| Trastornos hepatobiliares: | <i>Raros:</i> aumentos reversibles de la bilirrubina y enzimas relacionados del hígado. <i>Muy raros:</i> hepatitis, ictericia. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: | <i>Frecuentes:</i> prurito, erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad). <i>Poco frecuentes:</i> 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. <i>Raros:</i> angioedema. |
| Trastornos renales y urinarios: | <i>Raros:</i> incrementos de urea y creatinina en sangre. <i>Muy raros:</i> fallo renal agudo, dolor de riñones. El dolor de riñones puede estar asociado al fallo renal. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: | <i>Frecuentes:</i> prurito, erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad). <i>Poco frecuentes:</i> 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. <i>Raros:</i> angioedema. |

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: 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 elevaciones de la creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo y fallo renal subsiguiente. Se han descrito, asociados a la sobredosificación 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 inhibidores de la transcriptasa reversa; Código ATC: J05AB01

5.1.1 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, el 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.

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 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 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 $C_{ssm\acute{a}x}$ 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 $C_{ssm\acute{a}n}$ cuando se substituyó una dosis de 250 mg/m^2 por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m^2 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 $C_{ssm\acute{a}n}$ 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 alteración 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 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

Celulosa microcristalina,
povidona K-30,
carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata) y
estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos van acondicionados en blísteres de PVC/Alu.

Caja de cartón con 35 comprimidos de PVC/Alu.

Caja de cartón con 500 comprimidos de PVC/Alu. (envase hospitalario).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS BLUEPHARMA, S.L.

C/ Ca l'Alegre de Dalt, 28

08024 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 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/>