

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Noridem 500 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de aciclovir (como sal sódica).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 2,27 mmol (o 52,2 mg) de sodio por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aciclovir Noridem está indicado en pacientes inmunodeprimidos para:

- Infecciones con el virus de la varicela zóster (VVZ)
- Infección con el virus del herpes simple (VHS)

Aciclovir Noridem está indicado en pacientes inmunocompetentes para:

Infecciones por VVZ

- Herpes zóster grave debido a la extensión de las lesiones o su capacidad de progresión
- Varicela en mujeres embarazadas donde la erupción ocurre entre 8 y 10 días antes del parto.
- Varicela en neonatos
- Neonatos antes de cualquier erupción, cuando la aparición de la varicela se produjo en la madre entre 5 días antes y 2 días después del parto.
- Formas graves de varicela en niños menores de 1 año
- Varicela complicada, especialmente neumonía por varicela

Infecciones por VHS

- Infección primaria grave por herpes genital
- Tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda, cuando las molestias funcionales imposibilitan el tratamiento oral
- Dermatitis de Kaposi-Juliusberg (eccema herpético)
- Tratamiento de la meningoencefalitis herpética:

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis para pacientes con función renal normal se indica a continuación. En pacientes con función renal anormal, la posología debe adaptarse de acuerdo con el nivel de insuficiencia renal (ver apartado Pacientes con insuficiencia renal).

En cuanto a las recomendaciones sobre la duración del tratamiento, consulte el apartado “Duración del tratamiento”.

Posología en pacientes con función renal normal

Adultos y adolescentes (>12 años)

- Infecciones por el virus de la varicela zóster (VVZ): 10 mg/kg cada 8 horas; 10-15 mg/kg cada 8 horas en mujeres embarazadas;
- Virus del herpes simple (VHS) (excepto meningoencefalitis): 5 mg/kg cada 8 horas.
- Meningoencefalitis herpética: 10 mg/kg cada 8 horas.

A los pacientes con obesidad se les debe administrar la dosis recomendada para adultos basada en el peso corporal ideal en lugar del peso corporal real.

Población pediátrica

En niños de más de 3 meses de edad

En niños de entre 3 meses y 12 años de edad, la dosis debe calcularse de acuerdo con el peso corporal.

- Infección por VHS (excepto meningoencefalitis) o infecciones por VVZ: 10 mg/kg cada 8 horas, con una dosis máxima de 400 mg cada 8 horas.
- Meningoencefalitis por HSV o infección por VZV en niños inmunodeprimidos: 20 mg/kg cada 8 horas, con una dosis máxima de 800 mg cada 8 horas.

Neonatos

En neonatos y lactantes de hasta 3 meses de edad, la dosis se calcula en función del peso corporal.

- Herpes neonatal conocido o supuesto, el régimen recomendado es de 20 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 8 horas durante 21 días para la enfermedad diseminada y del SNC, o durante 14 días para la enfermedad confinada a la piel y las membranas mucosas.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

El intervalo entre dos dosis y la posología debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina en ml/min para adultos y adolescentes y en ml/min/1,73 m² para lactantes y niños menores de 13 años. Se recomienda precaución cuando se administre aciclovir por perfusión a pacientes con insuficiencia renal. En tales pacientes, se debe tener especial cuidado para asegurar una ingesta adecuada de líquidos.

Se proponen los siguientes ajustes de posología.

Ajuste de dosis recomendado en adultos y adolescentes > 12 años con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina	Unidad de dosis recomendada y frecuencia de dosificación
----------------------------	--

	según indicación	
	Infecciones por VHS o VVZ (<i>excepto meningoencefalitis</i>)	Infecciones por VZV en niños inmunocomprometidos o herpéticos meningoencefalitis
25-50 ml/min	5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas	10 mg/kg de peso corporal cada 12 horas
10-25 ml/min	5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas
0 (anuria) a 10 ml/min	2,5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas	5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas
Pacientes en hemodiálisis	2,5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas y después de la hemodiálisis	5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas y después de la hemodiálisis

Ajuste de dosis en niños ≤ 12 años, lactantes y neonatos con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Unidad de dosis recomendada y frecuencia de dosificación según indicación	
	Infección por VHS o VVZ (<i>excepto meningoencefalitis</i>)	Infecciones por VZV en pacientes inmunocomprometidos o con meningoencefalitis herpética
25-50 ml/min/1,73 m²	10 mg/kg de peso corporal dos veces al día	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día
10-25 ml/min/1,73 m²	5 mg/kg de peso corporal dos veces al día	10 mg/kg de peso corporal dos veces al día
0 (anuria) a 10 ml/min/1,73 m²	2,5 mg/kg de peso corporal dos veces al día	5 mg/kg de peso corporal dos veces al día
Pacientes en hemodiálisis	2,5 mg/kg de peso corporal dos veces al día después de la hemodiálisis	5 mg/kg de peso corporal dos veces al día después de la hemodiálisis

Edad avanzada

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada y ajustar la posología de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver sección “Posología en pacientes con insuficiencia renal”).

Se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es generalmente de 5 días, pero se puede ajustar según el estado del paciente y la respuesta al tratamiento. La duración es:

- 8-10 días para infecciones con el virus de la varicela zóster

- 10 días para el tratamiento de la meningoencefalitis herpética; debe ajustarse de acuerdo con el estado del paciente y su respuesta al tratamiento
- 5-10 días para otras infecciones por el virus del herpes simple
- 14 días para el tratamiento del herpes neonatal por infecciones mucocutáneas (piel/ojo/boca)
- 21 días para el tratamiento del herpes neonatal por enfermedad diseminada o enfermedad del sistema nervioso central.

La duración del tratamiento profiláctico con aciclovir está determinada por la duración del período de riesgo.

Forma de administración

Uso estrictamente intravenoso:

Cada dosis debe inyectarse lentamente por vía intravenosa (por bomba o perfusión) **durante al menos una hora.**

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo - aciclovir, o al valaciclovir, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Este medicamento no representa un tratamiento o profilaxis del dolor post-zoster.

El uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administre aciclovir por vía intravenosa junto con otros medicamentos nefrotóxicos.

Al inicio del dolor renal, se debe considerar la insuficiencia renal y la interrupción del tratamiento.

Precauciones de uso

Estado de hidratación del paciente

Se debe asegurar una ingesta de líquidos adecuada particularmente en pacientes con riesgo de deshidratación, especialmente los pacientes de edad avanzada, así como en pacientes que reciben aciclovir por vía intravenosa o altas dosis de aciclovir oral.

Pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada

Dado que aciclovir se elimina por vía renal, la posología debe ajustarse al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal reducida y, por lo tanto, se debe considerar reducir la dosis de aciclovir en estos pacientes.

Es probable que los trastornos neurológicos (ver sección 4.8) ocurran con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada con función renal potencialmente reducida.

Los pacientes de edad avanzada y/o los pacientes con insuficiencia renal deben vigilarse estrechamente para identificar estos efectos neurológicos indeseables, que normalmente son reversibles tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Precauciones relativas a la administración intravenosa

Las dosis intravenosas deben administrarse como perfusión durante al menos una hora para evitar la precipitación de aciclovir en los riñones; deben evitarse las inyecciones rápidas o en bolo.

Cuando se administre en una bolsa de perfusión, la solución de aciclovir reconstituido debe diluirse, teniendo cuidado de no superar la concentración máxima de 5 mg/ml de aciclovir por bolsa (ver secciones 4.8 y 6.6).

Para los pacientes que reciben aciclovir como una perfusión por vía intravenosa en dosis altas (por ejemplo, para tratar la encefalitis herpética), se debe prestar especial atención a la función renal, especialmente cuando los pacientes están deshidratados o tienen insuficiencia renal. La solución reconstituida de aciclovir para perfusión por vía intravenosa tiene un pH aproximado de 11,0 y no debe administrarse por vía oral. Se han notificado casos de errores de dilución con la administración de aciclovir por inyección. Es importante respetar estrictamente los procedimientos de reconstitución y dilución cuando se administra aciclovir en una bolsa de perfusión (ver sección 6.6).

Tratamiento prolongado

El tratamiento prolongado o la administración repetida de aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos puede dar lugar a la selección de cepas virales con sensibilidad reducida al aciclovir, lo que puede dar lugar a una falta de respuesta al tratamiento continuado con aciclovir (ver sección 5.1).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 52,2 mg de sodio por vial, equivalente al 2,6 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones a tener en cuenta

- Otros medicamentos nefrotóxicos

Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad

El uso concomitante de medicamentos con toxicidad renal inherente aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Si tal combinación es necesaria, se deben controlar más de cerca las pruebas de función renal.

El aciclovir se elimina en la orina principalmente en forma inalterada por secreción tubular renal activa.

Cualquier medicación concomitante que compita con este mecanismo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir.

Probenecid y cimetidina incrementan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.

Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico de aciclovir.

En pacientes que reciben aciclovir por vía intravenosa, es necesario tener precaución cuando se administren conjuntamente medicamentos que compiten con aciclovir por la eliminación, debido al posible aumento de los niveles plasmáticos de uno o de todos estos medicamentos o sus metabolitos.

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.

También es necesario tener especial cuidado (con control de cambios en la función renal) cuando se administra aciclovir por vía intravenosa en combinación con medicamentos que afectan a otros aspectos de la fisiología renal (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus).

- Litio

Si se administra **litio** de forma concomitante con dosis altas de aciclovir por vía intravenosa, el litio sérico debe controlarse de cerca debido a la posibilidad de toxicidad por litio.

- Teofilina

Se observaron aumentos de aproximadamente el 50 % en el AUC de la **teofilina** total administrada en un estudio clínico realizado en 5 pacientes masculinos durante la coadministración con aciclovir. Se recomienda el análisis de las concentraciones plasmáticas cuando se administre junto con aciclovir.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado un efecto teratogénico en una especie y en dosis muy altas. Sin embargo, la administración sistémica de aciclovir en pruebas estándar aceptadas internacionalmente no indica efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Un registro poscomercialización de aciclovir en embarazo ha documentado los resultados de embarazos en mujeres expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los hallazgos del registro no han mostrado un aumento en el número de defectos congénitos entre los pacientes expuestos a aciclovir en comparación con la población general y ningún defecto congénito mostró un patrón único o consistente que sugiera una causa común.

Sin embargo, sólo los estudios epidemiológicos verificarían la ausencia de riesgo.

El uso de aciclovir debe considerarse solo cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido.

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir cinco 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 vista de lo anterior y de la gravedad de las afecciones que se pretende tratar con aciclovir, se debe evitar la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad de las mujeres.

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuento normal 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. Los resultados de los estudios de fertilidad animal se incluyen en la sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aciclovir para solución inyectable (vía intravenosa) generalmente se usa en pacientes hospitalizados y la información sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas generalmente no tiene importancia.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las categorías de frecuencia asignadas a las siguientes reacciones adversas se han establecido sobre la base de datos de ensayos clínicos para clasificar las reacciones adversas, sabiendo que esta incidencia puede variar según la indicación.

La frecuencia de otras reacciones adversas no pudo estimarse a partir de informes espontáneos debido a la falta de datos apropiados para calcular su frecuencia.

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas según su 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:

Frecuencia desconocida: Trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Reacciones anafilácticas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Dolor de cabeza, sensación de embriaguez.

Los trastornos de equilibrio, la ataxia y la disartria pueden asociarse u observarse de forma aislada e indicar un síndrome cerebeloso.

A veces son posibles trastornos neurológicos graves, que pueden reflejar síntomas de encefalopatía e incluyen confusión, agitación, temblores, mioclonías, convulsiones, alucinaciones, psicosis, somnolencia y coma.

Estos generalmente se resuelven al suspender el tratamiento.

Estos signos neurológicos suelen observarse en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis superiores a las recomendadas o en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Sin embargo, pueden

observarse en ausencia de estos factores contribuyentes. La presencia de estos síntomas debe desencadenar una investigación sobre una posible sobredosis (ver sección 4.9).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Aumentos reversibles de bilirrubina sérica y enzimas hepáticas.

Frecuencia desconocida: Lesión hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito, erupción, urticaria

Casos aislados de angioedema

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Incrementos en la urea y creatinina en la sangre.

Los aumentos rápidos de los niveles plasmáticos de urea y creatinina pueden estar relacionados con las concentraciones plasmáticas máximas, así como con el estado de hidratación del paciente. Para evitar este efecto, el medicamento no debe administrarse mediante inyección en bolo intravenoso, sino como una perfusión lenta durante un período de una hora (ver sección 4.2).

Frecuencia desconocida: insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal si se excede la dosis, dolor renal.

El dolor renal puede estar asociado con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El riesgo de insuficiencia renal aguda se potencia por cualquier situación de sobredosis y/o deshidratación, o por combinación con medicamentos nefrotóxicos. Se deben realizar investigaciones sobre estos factores de riesgo, independientemente de la edad del paciente.

El riesgo de insuficiencia renal puede evitarse respetando la posología, las precauciones de uso (especialmente el mantenimiento de una hidratación adecuada) y una velocidad de administración lenta (ver secciones 4.2, 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: Fatiga, fiebre.

Frecuentes: Lesiones cutáneas inflamatorias o flebitis en el lugar de la inyección, que excepcionalmente pueden dar lugar a necrosis, en caso de extravasación o dilución insuficiente de la solución.

Estas lesiones inflamatorias están relacionadas con el pH alcalino de este medicamento.

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

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha provocado un aumento de la creatinina sérica, la urea en sangre y la consiguiente insuficiencia renal. Se han descrito efectos neurológicos como confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma asociados con la sobredosis.

Tratamiento

Los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar cualquier signo de toxicidad.

La hemodiálisis aumenta significativamente la eliminación de aciclovir del torrente sanguíneo y, por lo tanto, puede considerarse como una opción de tratamiento en casos de sobredosis sintomática.

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 inhibidor específico del virus del herpes, con actividad *in vitro* frente al virus del herpes simple tipos 1 y 2 y el virus de la varicela zóster (VVZ).

El aciclovir, después de haber sido fosforilado a trifosfato de aciclovir, inhibe la síntesis de ADN viral. La primera etapa de la fosforilación está mediada únicamente por una enzima viral específica.

Para los virus VHS y VVZ, esta enzima es una timidina quinasa viral, que está presente solo en las células infectadas con el virus.

La fosforilación de monofosfato de aciclovir a difosfato y trifosfato está mediada por quinasas celulares. El trifosfato de aciclovir es un inhibidor competitivo selectivo de la ADN polimerasa viral, y la incorporación de este análogo de los nucleósidos detiene el alargamiento de la cadena de ADN, interrumpiendo así la síntesis de ADN viral. De este modo se bloquea la replicación viral.

Debido a su doble selectividad, el aciclovir no interfiere en el metabolismo de las células sanas.

El estudio de un gran número de grupos aislados clínicos durante el tratamiento curativo o preventivo con aciclovir mostró qué es extremadamente rara una disminución de la sensibilidad al aciclovir en pacientes inmunocompetentes. En pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo en pacientes con trasplantes de órgano o de médula ósea, pacientes que reciben quimioterapia oncológica y pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)), se ha puesto en evidencia una disminución ocasional de la sensibilidad.

Los raros casos de resistencia observados generalmente se deben a una timidina quinasa viral deficiente y se manifiestan por una virulencia más baja. Se han observado algunos casos de disminución de la sensibilidad al aciclovir a raíz de los cambios en la timidina quinasa o en la ADN polimerasa viral. La virulencia de estos virus no parece estar alterada.

Estudios clínicos

No hay información sobre el efecto de las formas orales o inyectables (IV) de aciclovir sobre la fertilidad de las mujeres.

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuento normal 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 número de espermatozoides, su movilidad o su morfología.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El aciclovir solo se absorbe parcialmente en el intestino.

Tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas a adultos, las concentraciones medias máximas en estado de equilibrio (C_{ssmax}) alcanzan los 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas a adultos, se observó un aumento de la C_{ssmax} proporcionalmente inferior a la dosis, alcanzando tasas de 1,2 y 1,8 µg/ml (5,3 y 8 µM).

Distribución

El aciclovir se distribuye a los tejidos, incluidos el cerebro, los riñones, los pulmones, el hígado, los músculos, las secreciones vaginales y el líquido vesicular herpético.

El volumen medio de distribución de 26 l muestra que el aciclovir se distribuye a través del volumen total de agua corporal. Los valores aparentes tras la administración oral (Vd/F) oscilan entre 2,3 y 17,8 l/kg.

La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (9-33%) y no se esperan interacciones farmacológicas que impliquen el desplazamiento de aciclovir de su lugar de unión.

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario.

Biotransformación

Aciclovir principalmente se excreta inalterado por vía renal. La 9-carboximetoxi-metilguanina es el principal metabolito de aciclovir y representa aproximadamente entre el 10 % y el 15 % de la dosis excretada en la orina.

Eliminación

La exposición sistémica media ($ASC_{0-\infty}$) a aciclovir varía entre 1,9 y 2,2 µg*h/ml después de una dosis de 200 mg. En adultos, la vida media plasmática terminal de aciclovir después de la administración de aciclovir por vía intravenosa es de aproximadamente 2,9 horas. El aclaramiento renal de aciclovir ($CL_r=14,3$ l/h) es muy superior al aclaramiento de creatinina, lo que demuestra que una secreción tubular, junto con la filtración glomerular, favorece la eliminación renal del fármaco. La vida media y el aclaramiento total de aciclovir dependen de la función renal. En consecuencia, se recomienda adaptar la posología a los pacientes que padecen insuficiencia renal. La semivida plasmática terminal en neonatos (0-3 meses) tratados con dosis de 10 mg/kg, administrada como una perfusión de una hora cada 8 horas, fue de 3,8 horas.

En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento corporal total disminuye con la edad y se asocia con un aclaramiento de creatinina disminuido, aunque hay pocos cambios en la semivida terminal plasmática.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida terminal media fue de 19,5 horas. La semivida de aciclovir fue de 5,7 horas como media durante la hemodiálisis. Los niveles plasmáticos de aciclovir disminuyeron aproximadamente un 60 % durante la diálisis.

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 solo cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica. Los estudios realizados en dos generaciones de ratones no revelaron ningún efecto del aciclovir (administrado por vía oral) sobre la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (utilizado para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

30 meses

Tras la reconstitución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 23 °C y 27 °C bajo luz artificial y a entre 2 °C y 8 °C cuando se disuelve en 20 ml de agua para preparaciones inyectables o en una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

Tras la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas a entre 23 °C y 27 °C a una concentración de Aciclovir de 5,0 mg/ml tras la dilución con las soluciones compatibles mencionadas en la sección 6.6.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o los tiempos establecidos anteriormente para la estabilidad química y física en uso, el que sea más corto, a menos que la apertura/reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución no utilizada debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.

Para obtener información sobre condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, consulte la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I incoloro con capacidad de 20 ml, cerrados con tapón de goma de bromobutilo de 20 mm y precintos de aluminio de 20 mm, con tapas desprendibles de plástico de color (amarillo).

Tamaños de envase: 1, 5 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe prepararse inmediatamente antes de usar. La solución no utilizada debe desecharse.

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.

Reconstitución:

Aciclovir Noridem debe reconstituirse usando los siguientes volúmenes de agua para preparaciones inyectables o de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para obtener una solución que contenga 25 mg de aciclovir por ml:

Volumen de formulación de líquido para reconstitución

Vial de 500 mg 20 ml

A partir de la dosis calculada, se debe determinar el número y la concentración apropiados de viales que se utilizarán.

Para reconstituir cada vial se debe añadir el volumen recomendado de líquido para perfusión y agitar suavemente hasta que el contenido del vial se haya disuelto por completo.

Administración

La dosis requerida de Aciclovir Noridem debe administrarse mediante perfusión intravenosa lenta durante un período de una hora.

Después de la reconstitución, Aciclovir Noridem puede administrarse mediante una bomba de perfusión de velocidad controlada. Alternativamente, la solución reconstituida se puede diluir aún más para dar una concentración de aciclovir de no más de 5 mg/ml (0,5 % p/v) para la administración por perfusión.

Se debe añadir el volumen requerido de solución reconstituida a la solución para perfusión elegida, como se recomienda más adelante, y agitar bien para asegurar que se produzca una mezcla adecuada.

Para niños y neonatos, en los que se recomienda mantener el volumen de líquido de perfusión al mínimo, se recomienda que la dilución se base en 4 ml de solución reconstituida (100 mg de aciclovir) añadidos a 20 ml de líquido para perfusión.

Para adultos, se recomienda utilizar bolsas de perfusión que contengan 100 ml de líquido de perfusión, incluso cuando esto proporcione una concentración de aciclovir sustancialmente inferior al 0,5 % p/v. Por tanto, se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 ml para cualquier dosis de entre 250 mg y 500 mg de aciclovir (10 y 20 ml de solución reconstituida), pero se debe utilizar una segunda bolsa para dosis de entre 500 mg y 1000 mg.

Cuando se diluye de acuerdo con los esquemas recomendados, se sabe que Aciclovir Noridem es compatible con los siguientes líquidos para perfusión:

- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,45 % p/v)
- Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,18 % p/v) y glucosa (4 % p/v).
- Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,45 % p/v) y glucosa (2,5 % p/v).
- Perfusión intravenosa de lactato de sodio compuesto (solución de Hartmann).

Aciclovir Noridem, cuando se diluye de acuerdo con el esquema anterior, proporciona una concentración de aciclovir no superior al 0,5 % p/v

Dado que no se incluye ningún conservante antimicrobiano, la reconstitución y la dilución deben realizarse en condiciones completamente asépticas, inmediatamente antes del uso, y debe desecharse cualquier solución no utilizada.

Las soluciones reconstituidas o diluidas no deben refrigerarse.

Si aparece cualquier turbidez o cristalización visibles en la solución antes o durante la perfusión, debe desecharse la preparación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

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/>)