ACICLOVIR

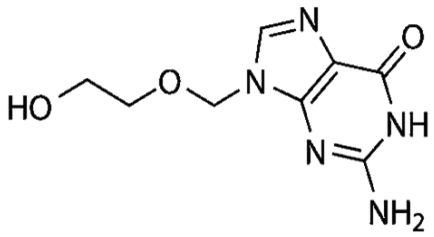
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir tabletas 200 mg
Aciclovir tabletas 800 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aciclovir 200 mg
Cada tableta contiene:
Aciclovir micronizado 200 mg
Excipientes c.s.

Aciclovir 800 mg
Cada tableta contiene:
Aciclovir micronizado 800 mg
Excipientes c.s.



2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)-3H-purin-6-ona

3. FORMA FARMACÉUTICA

Aciclovir 200 Y 800 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

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 con herpes zóster. 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.

Datos disponibles ha demostrado que 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. También ha demostrado una menor prevalencia de neuralgia post-herpética tras tratamiento con aciclovir.

Varicela:

Aciclovir es eficaz en reducir 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

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 período prodrómico, o cuando aparezcan las lesiones.

Adultos:

Pacientes con función renal normal:

Herpes Zóster: se recomienda 1 tableta de 800 mg, o 4 tabletas 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 tableta 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: se recomienda 1 tableta de 800 mg o 4 tabletas de 200 mg, 2 veces al día, para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto y 1 tableta de 800 mg o 4 tabletas 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.

Varicela: 1 tableta de 800 mg, 2 veces al día, para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto y 1 tableta 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/minuto.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda un aporte de líquido adecuado mientras estén sometidos a altas dosis de aciclovir por vía oral. 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 tableta de 800 mg cuatro veces al día durante cinco días. La posología puede calcularse con más exactitud como 20 mg/Kg de peso corporal (sin sobrepasar 800 mg) cuatro veces al día. Cuando se requieran dosis de 200 mg, se recomiendan usar Aciclovir polvo para reconstitución.

Contraindicaciones
Pacientes con hipersensibilidad conocida al Aciclovir o a los excipientes de este medicamento.

4.3. Advertencias y precauciones especiales de empleo
Estado de hidratación: Deberá tenerse especial cuidado en mantener la hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

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 alteración de la función 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 alteración de la función 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 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.

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada a ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.4. 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.

4.5. Fertilidad, embarazo y 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 esperma humano.

Embarazo

La experiencia en humanos es limitada, por ello aciclovir sólo se utilizará en aquellos casos en los que previamente la valoración riesgo-beneficio de su aplicación aconseje su utilización.
La administración sistémica de aciclovir no ha producido efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones.

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir tabletas cinco veces al día, se ha detectado aciclovir en la leche materna a concentraciones 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 este medicamento a una mujer en periodo de lactancia.

4.6. 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 esta sustancia activa. Deberá considerarse el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas al conducir o manejar máquinas.

4.7. 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100) raras (≥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)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Anafilaxia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareos.
	Muy rara	Agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son reversibles y por lo general afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Aumentos reversibles de la bilirrubina y enzimas relacionados del hígado.
	Muy rara	Hepatitis, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad).
	Poco frecuentes	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.
	Rara	Angioedema.
Trastornos renales y urinarios	Rara	Incrementos de urea y creatinina en sangre.
	Muy rara	Fallo renal agudo, dolor de riñones El dolor de riñones puede estar asociado al fallo renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, fiebre.

4.8. 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).

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 los 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 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. Todos los pacientes deberían tener cuidado para evitar la transmisión potencial del virus, especialmente cuando están presentes las lesiones activas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Aciclovir se absorbe sólo parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado de equilibrio ($C_{ssmáx}$) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas fueron 3,1 Mol (0,7 g/ml) y los niveles plasmáticos mínimos equivalentes (C_{ssmin}) fueron 1,8 Mol (0,4 g/ml). Los correspondientes niveles $C_{ssmáx}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800

mg cada cuatro horas fueron 5,3 Mol (1,2 g/ml) y 8 Mol (1,8 g/ml) respectivamente, y los niveles C_{ssmin} equivalentes fueron 2,7 Mol (0,6 g/ml) y 4 Mol (0,9 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 $C_{SSmáx}$ tras una infusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg fueron 22,7 Mol (5,1 g/ml), 43,6 Mol (9,8 g/ml) y 92 Mol (20,7 g/ml) respectivamente. Los niveles correspondientes de C_{ssmin} 7 horas más tarde fueron de 2,2 Mol (0,5 g/ml), 3,1 Mol (0,7 g/ml) y 10,2 Mol (2,3 g/ml), respectivamente. En niños mayores de 1 año, se observó una media similar de los niveles de $C_{ssmáx}$ 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 $C_{ssmáx}$ era de 61,2 Mol (13,8 g/ml) y el de C_{ssmin} de 10,1 Mol (2,3 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.
Existe evidencia que demuestra 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 ha señalado efectos embriotóxicos o teratógenos en conejos, ratas o ratones. En ensayos no estándar en ratas, se han observado anormalidades 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

Información de 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

Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidratado, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Lauril sulfato de sodio, agua purificada (se evapora durante el proceso).

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aciclovir 200 mg:
Aciclovir 200 mg se presenta en caja por 25 y 200 tabletas en blíster Aluminio/PVC ámbar.
Aciclovir 800 mg:
Aciclovir 800 mg se presenta en caja por 10 tabletas en blíster Aluminio/PVC ámbar.
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29 de octubre de 2015

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.