



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACICLOVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa. Nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de la transcriptasa reversa.

Código ATC: J05AB01.

3.1. Farmacodinamia

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 y VEB es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa de células normales, no infectadas, no utiliza aciclovir eficazmente como sustrato, y, por lo tanto, la toxicidad en células hospederas de mamíferos es baja; sin embargo, la timidina quinasa 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. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral e inhibe la replicación del ADN viral tras su incorporación a la cadena que está siendo sintetizada.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Aciclovir se absorbe sólo parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado de equilibrio (C_{ssmax}) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas fueron $3,1 \mu M$ ($0,7 \mu g/mL$) y los niveles plasmáticos mínimos equivalentes (C_{ssmin}) fueron $1,8 \mu M$ ($0,4 \mu g/mL$). Los correspondientes niveles C_{ssmax} tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron $5,3 \mu M$ ($1,2 \mu g/mL$) y $8 \mu M$ ($1,8 \mu g/mL$) respectivamente, y los niveles C_{ssmin} equivalentes fueron $2,7 \mu M$ ($0,6 \mu g/mL$) y $4 \mu M$ ($0,9 \mu g/mL$).

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (C_{ssmax}) tras una infusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron de 22,7 μ M (5,1 μ g/mL), 43,6 μ M (9,8 μ g/mL), 92 μ M (20,7 μ g/mL) y 105 μ M (23,6 μ g/mL) respectivamente. Los niveles correspondientes de C_{ssmin} 7 horas más tarde fueron de 2,2 μ M (0,5 μ g/mL), 3,1 μ M (0,7 μ g/mL), 10,2 μ M (2,3 μ g/mL) y 8,8 μ M (2,0 μ g/mL), respectivamente.

En niños mayores de 1 año de edad se observaron concentraciones máximas medias y en equilibrio similares (C_{ssmax} 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 (0 - 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por infusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, el valor de C_{ssmax} fue de 61,2 μ M (13,8 μ g/mL) y el de C_{ssmin} de 10,1 μ M (2,3 μ g/mL). Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una C_{max} de 83,5 μ M (18,8 μ g/mL) y C_{min} de 14,1 μ M (3,2 μ g/mL).

Distribución

El aciclovir administrado por vía oral o intravenosa se distribuye a una amplia gama de tejidos y líquidos, atraviesa la placenta y se acumula en la leche materna.

En un estudio clínico en el que pacientes de sexo femenino con obesidad mórbida (n=7) fueron dosificados con aciclovir intravenoso en función de su peso corporal real, se encontró que las concentraciones plasmáticas eran aproximadamente el doble de las de los pacientes con peso normal (n = 5), consistente con la diferencia en el peso corporal entre los dos grupos.

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 (del 9 al 33%) por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Biotransformación / Eliminación

En adultos la vida media plasmática final 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 de la creatinina, lo cual indica que la secreción tubular, además de la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco. El único metabolito significativo de aciclovir es la 9-carboximetoximetilguanina, el cual representa el 10 - 15% de la dosis excretada en orina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 gramo de probenecid, la vida media final y el área bajo la curva de concentración plasmática, aumenta en un 18% y en un 40%, respectivamente.

En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados durante una hora mediante perfusión intravenosa cada 8 horas, la vida media plasmática final fue 3,8 horas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal crónica se observó que la media de la vida media plasmática terminal fue de 19,5 horas. El valor medio de la vida media de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60% durante la diálisis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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 vida media plasmática terminal varía muy poco.

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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los resultados de un gran número de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que es poco probable que el aciclovir presente riesgos genéticos para los humanos.

Estudios a largo plazo realizados en ratas y ratones evidenciaron que el aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no afecta a la fertilidad. Sólo a dosis muy superiores a las terapéuticas se han observado efectos reversibles en la espermatogénesis en ratas y perros.

La administración sistémica de aciclovir, en ensayos estándar aceptados internacionalmente, no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos 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. Los estudios realizados en ratas y conejos, administrándoles por vía subcutánea dosis de hasta 50 mg/kg/día, y en ratones, a los que se les administraron dosis orales de hasta 450 mg/kg/día, no han demostrado que el aciclovir produzca efectos adversos en el feto.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Adultos

Liberación convencional

Tratamiento de infecciones causadas por el virus herpes simple, terapia supresora del herpes genital recurrente, tratamiento agudo durante la recurrencia.

Tratamiento del herpes zoster.

Tratamiento de la varicela.

Liberación prolongada

Tratamiento de infecciones causadas por el virus herpes simple, terapia supresora del herpes genital recurrente, tratamiento agudo durante la recurrencia.

Tratamiento del herpes zoster.

Niños

Liberación convencional

Tratamiento del herpes simple, herpes zoster y varicela.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Liberación convencional

Tratamiento del herpes genital simple

Primer episodio: 200 mg cada 4 horas por 7 a 10 días o 400 mg cada 8 horas por 7 a 10 días.

Terapia supresora del herpes genital recurrente

400 mg cada 12 horas.

Terapia episódica del herpes genital recurrente

400 mg cada 8 horas por 5 días u 800 mg cada 12 horas u 800 mg cada 8 horas por 2 días.

Tratamiento del herpes zoster

800 mg cada 4 horas por 7 a 10 días.

Tratamiento de la varicela

800 mg cada 6 horas por 5 días.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Liberación prolongada

Tratamiento de infecciones causadas por el virus Herpes simple, terapia supresora del herpes genital recurrente, tratamiento agudo durante la recurrencia, tratamiento del herpes zoster

1 g cada 12 horas.

Niños y adolescentes

Liberación convencional

Tratamiento del herpes simple, herpes zoster y varicela.

Niños menores de 12 años:

10 - 20 mg/kg/día, administrado cada 6 - 8 horas por 5 a 7 días.

5.2. Dosis máxima

Liberación convencional: 800 mg/dosis.

Liberación prolongada: 1 g/dosis.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En aquellos con una función renal alterada se administrará una dosis reducida.

En el tratamiento de infecciones por virus herpes simple, en pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o inferior a 10 mL/minuto, 1 comprimido de 200 mg cada 12 horas.

En el tratamiento de infecciones por herpes zóster, se recomiendan 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 o 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.

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 o 4 veces al día a intervalos de 6 - 8 horas, para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10 - 25 mL/minuto.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada debe ser considerada y la dosis debe ajustarse en consecuencia. Se mantendrá una adecuada



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

hidratación en los pacientes de edad avanzada que estén tomando altas dosis de aciclovir por vía oral.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se dispone de una posología estudiada para el tratamiento de supresión de recurrencias por virus herpes simple en niños inmunocompetentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de agua.

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.

Para preparar el polvo para suspensión oral: Se debe golpear suavemente el frasco hasta que el polvo quede suelto, añadir agua poco a poco agitando después de cada adicción, completar el volumen con agua hasta la señal indicada en la etiqueta y agitar. La suspensión preparada mantiene su potencia durante 8 días a temperatura ambiente y 15 días en refrigeración.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxia, angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Alucinaciones, síntomas psicóticos*.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Poco frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, convulsiones, somnolencia y coma, normalmente en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes.

Muy raras: Agitación, confusión, temblores*, ataxia*, disartria*, convulsiones*, somnolencia, encefalopatía*, coma*.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares

Raras: Aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.

Muy raras: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello, prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Erupciones cutáneas incluyendo fotosensibilidad, urticaria, prurito.

Raras: Angioedema

Trastornos renales y urinarios

Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.

Muy raras: Fallo renal agudo, dolor renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, fiebre.

*Reacciones adversas reversibles que generalmente afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han identificado interacciones clínicamente significativas, aunque los medicamentos que alteran la fisiología renal podrían influir en la farmacocinética del aciclovir que 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 trasplantados, cuando se administran simultáneamente. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico del aciclovir.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se debe asegurar una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

En pacientes con alteración de la función renal, se reducirá la dosis diaria.

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.

Los tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir.

8.2. Embarazo

El uso de aciclovir durante el embarazo solo debe ser considerado cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 el medicamento a una mujer en periodo de lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al aciclovir o a valaciclovir o a cualquier otro componente de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

El 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).

Sobredosis de aciclovir por vía intravenosa tuvieron 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.

10.2. 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2024