



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACICLOVIR

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssm\acute{a}x}$) 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 ($C_{ssm\acute{a}x}$ 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 (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 $C_{ssm\acute{a}x}$ fue de 61,2 μ M (13,8 μ g/mL) y el de C_{ssmin}

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

de 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/mL}$). Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una $C_{\text{máx}}$ de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/mL}$) y $C_{\text{mín}}$ de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/mL}$).

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 esperaran interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Biotransformación/ Eliminación

En los adultos la vida media plasmática del aciclovir después de la administración del aciclovir inyectable es de unas 2,9 horas. La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios por el riñón. El aclaramiento renal de aciclovir es notablemente superior al de la creatinina, lo que 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.

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 es 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.

4. INDICACIONES

Encefalitis por herpes simple.

Infección neonatal por herpes simple.

Infección por varicela-zoster en pacientes inmunocomprometidos.

Infección por herpes simple genital, cutáneo y mucoso en pacientes inmunocomprometidos.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Encefalitis por herpes simple

10 mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Varicela-zoster en pacientes inmunocomprometidos

10 mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Herpes simple genital, cutáneo y mucoso en pacientes inmunocomprometidos

5 mg/kg cada 8 horas por 7 días.

Niños y adolescentes

Encefalitis por herpes simple

Niños menores de 12 años: 10 - 20 mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Niños mayores de 12 años: 10 mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Infección neonatal por herpes simple

10mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Varicela-zoster en pacientes inmunocomprometidos

Niños menores de 12 años: 10 - 20 mg/kg cada 8 horas por 7 días.

Niños mayores de 12 años: 10 mg/kg cada 8 horas por 10 días.

Herpes simple genital, cutáneo y mucoso en pacientes inmunocomprometidos

Niños menores de 12 años: 10mg/kg cada 8 horas por 7 días.

Niños mayores de 12 años: 5 mg/kg cada 8 horas por 7 días.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. 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

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. Deberá mantenerse una hidratación adecuada.

El ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal se basa en el aclaramiento de creatinina de acuerdo a la edad del paciente:

Ajuste de la dosis en adultos y adolescentes

Aclaramiento de Creatinina	Posología
25 a 50 mL/min	La dosis de 5 o 10 mg/kg de peso corporal debe ser administrada cada 12 horas.
10 a 25 mL/min	La dosis de 5 o 10 mg/kg de peso corporal debe ser administrada cada 24 horas.
0 (anuria) a 10 mL/min	En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) la dosis de 5 o 10 mg/kg de peso corporal debe ser reducida a la mitad y administrada cada 24 horas.
Pacientes sometidos a hemodiálisis	En pacientes que reciben hemodiálisis la dosis de 5 o 10 mg/kg de peso corporal debe ser reducida a la mitad y administrada cada 24 horas y después de la diálisis.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ajuste de la dosis en los en neonatos, lactantes y niños con insuficiencia renal

Aclaramiento de Creatinina	Posología
25 a 50 mL/min / 1,73 m ²	La dosis recomendada anteriormente (250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe administrarse cada 12 horas.
10 a 25 mL/min / 1,73 m ²	La dosis recomendada anteriormente (250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe administrarse cada 24 horas.
0 (anuria) a 10 mL/min /1,73 m ²	En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) la dosis de 250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal debe reducirse a la mitad y ser administrada cada 24 horas.
Pacientes sometidos a hemodiálisis	En pacientes que reciben hemodiálisis la dosis de 250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal debe reducirse a la mitad y ser administrada cada 24 horas y después de la diálisis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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. Deberá mantenerse una hidratación adecuada.

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.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Se administra por vía intravenosa, por infusión lenta durante una hora.

En infecciones agudas por virus herpes simple, 5 días de tratamiento suele ser lo adecuado, no obstante, la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, estado del enfermo y respuesta al tratamiento.

El tratamiento de la encefalitis herpética y del herpes simple neonatal normalmente tiene 10 días de duración.

La duración de la administración profiláctica de aciclovir inyectable la determinará el médico tratante.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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

Poco frecuentes: Disminución de los índices hematológicos (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Anafilaxia, angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Agitación*, confusión*, alucinaciones*, síntomas psicóticos*, somnolencia*.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea, mareo.

Muy raras: Temblores*, ataxia*, disartria*, convulsiones*, encefalopatía*, coma*.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómitos.

Muy raras: Diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Incrementos reversibles en enzimas hepáticas.

Muy raras: Incrementos reversibles en bilirrubina. Ictericia, hepatitis.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Aumento rápido y reversible de los niveles de urea o creatinina en sangre**.

Muy raras: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y dolor renal.

Se debe mantener una hidratación adecuada. El deterioro renal suele responder rápidamente a la rehidratación del paciente y/o a la reducción de la dosis o a la retirada del fármaco. Sin embargo, la progresión a la insuficiencia renal aguda puede ocurrir en casos excepcionales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Fiebre, fatiga, flebitis e inflamación en el lugar de la infusión***.

* 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.

** Se cree que es debido a los altos niveles plasmáticos del fármaco y al estado de hidratación de los pacientes. Por ello, es imprescindible que el nivel de hidratación sea el adecuado.

*** Tras la inyección accidental de aciclovir intravenoso, puede aparecer una grave inflamación en el tejido extravascular, a veces seguida de ulceraciones. La infusión mediante bombas mecánicas posee mayores riesgos que la infusión por gravedad. Puede producirse flebitis e inflamación en el lugar de la infusión.

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: <https://inhrr.gob.ve>.

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.

Aciclovir se elimina 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 (AUC) del aciclovir por este mecanismo, y reducen el aclaramiento renal del aciclovir. También se han observado incrementos en el área bajo la curva plasmática del aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, cuando se administran simultáneamente. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico del aciclovir.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si se administra litio simultáneamente con una alta dosis de aciclovir IV, la concentración sérica de litio debe vigilarse estrechamente, debido al riesgo de toxicidad por litio. También hay que tener cuidado (con seguimiento de los cambios en la función renal) si se administra Aciclovir intravenoso con fármacos que afectan a otros aspectos de la fisiología renal (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus).

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La solución nunca deberá ser administrada intravenosa en bolo, sino de una manera continua pero muy lenta, de tal forma que se administre en un período mínimo de 1 hora.

Este medicamento se utilizará con precaución en pacientes que presenten alteraciones renales, ya que el fármaco se excreta por vía renal.

Antes y durante el tratamiento con el producto, debe hacerse control periódico del funcionalismo hepático, renal y hematológico.

Debe mantenerse la hidratación adecuada en los pacientes, especialmente en aquellos de edad avanzada o que reciben altas dosis de aciclovir (por ejemplo, para encefalitis por herpes).

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas neurológicas y deben ser estrechamente monitoreados para controlar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles con la interrupción del tratamiento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque puede contener metabisulfito de sodio.

8.2. Embarazo

El uso de aciclovir durante el embarazo sólo 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

Estudios realizados en humanos muestran que después de la administración de este medicamento, puede aparecer aciclovir en la leche materna.

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

8.4. Fertilidad

Sólo se han notificado efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis en asociación con la toxicidad general en ratas y perros, a dosis de aciclovir muy superiores a las empleadas terapéuticamente. Los estudios de dos generaciones en ratones no revelaron ningún efecto de aciclovir en la fertilidad.

No hay información sobre los efectos de las formulaciones de aciclovir oral o solución para perfusión sobre la fertilidad en las mujeres. En un estudio de 20 pacientes masculinos con recuentos normales de espermatozoides, la administración oral de aciclovir en dosis hasta 1 g al día durante máximo seis meses, demostró no tener ningún efecto clínicamente significativo sobre el número, la motilidad o la morfología de los espermatozoides.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aciclovir intravenoso se usa habitualmente en pacientes hospitalizados, por lo que la información sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas generalmente no es relevante. No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir sobre el rendimiento de la conducción o la capacidad de manejar maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Insuficiencia renal.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Sobredosis de aciclovir por vía intravenosa tuvieron como resultado elevaciones de la creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo y fallo renal subsiguiente. En caso de sobredosificación intravenosa se han descrito 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa lenta.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2021