

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Normon 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de aciclovir

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 213,6 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones por Virus Herpes Simplex:

- Tratamiento de infecciones de la piel y membranas mucosas producidas por el virus herpes simplex (VHS), incluyendo herpes genital inicial y recurrente (excluyendo infecciones por VHS en neonatos e infecciones graves por VHS en niños inmunodeprimidos).
- Prevención de infecciones recurrentes provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunocompetentes.
- Profilaxis de las infecciones provocadas por el virus herpes simplex (VHS) en pacientes inmunodeprimidos.

Infecciones por Virus Varicela-Zoster:

- Tratamiento de varicela en pacientes inmunocompetentes.
- Tratamiento de herpes zoster en pacientes inmunocompetentes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de infecciones por el Virus Herpes Simplex

Adultos

Para el tratamiento de infecciones producidas por virus herpes simplex se administrarán:

- 1 comprimido de 200 mg 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 5 días. En infecciones iniciales severas puede ser necesario prolongar el tratamiento.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo tras un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, la dosis puede ser doblada a:

- 400 mg de aciclovir (2 comprimidos de 200 mg) administrados 5 veces al día. También pueden utilizarse otras presentaciones de administración por vía intravenosa.

El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible. En el caso de episodios recurrentes, el tratamiento se debe iniciar preferiblemente durante el periodo prodrómico o cuando aparezcan las primeras lesiones.

Población pediátrica

Para el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus herpes simplex en niños y adolescentes (de 2 a 18 años), se administrarán las mismas dosis de tratamiento que en los adultos.

En el caso de lactantes (de 28 días a 23 meses), se administrará la mitad de la dosis que en los adultos.

Para niños menores de 6 años, existen otras formas de presentación.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener una hidratación adecuada.

En el tratamiento de infecciones por virus herpes simplex, en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (1 comprimido de 200 mg dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Prevención de infecciones recurrentes del Herpes Simplex en pacientes inmunocompetentes

Adultos

Para la supresión de infecciones producidas por virus herpes simplex en pacientes inmunocompetentes, la dosis a administrar es de:

- 1 comprimido de 200 mg administrado 4 veces al día a intervalos de aproximadamente 6 horas.
- Muchos pacientes pueden ser tratados convenientemente con dosis de 400 mg de aciclovir (2 comprimidos de 200 mg) 2 veces al día cada 12 horas.

En algunos pacientes pueden observarse efectos terapéuticos con dosis de 1 comprimido de 200 mg administrados 3 veces al día, en intervalos de 8 horas, o incluso 1 comprimido de 200 mg 2 veces al día, en intervalos aproximados de 12 horas.

Algunos pacientes pueden experimentar infecciones recurrentes con dosis diarias totales de 800 mg de aciclovir.

El tratamiento será interrumpido periódicamente a intervalos de 6 a 12 meses para observar posibles cambios en el proceso de la enfermedad.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la supresión de las infecciones provocadas por el herpes simplex en niños inmunocompetentes.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal.

Se debe mantener una hidratación adecuada.

En la prevención de infecciones por virus herpes simplex en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (1 comprimido de 200 mg dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Profilaxis de las infecciones provocadas por el Virus Herpes Simplex en pacientes inmunodeprimidos

Adultos

Para la profilaxis de infecciones producidas por virus herpes simplex en pacientes inmunodeprimidos, la dosis a administrar es de:

- 1 comprimido de 200 mg administrado 4 veces al día a intervalos de aproximadamente 6 horas.

En pacientes con inmunodepresión grave (por ejemplo tras un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, la dosis puede ser doblada a:

- 400 mg de aciclovir (2 comprimidos de 200 mg) administrados en ambos casos 4 veces al día. También pueden utilizarse otras presentaciones de administración por vía intravenosa.

La duración de la administración profiláctica se determina por la duración del periodo de riesgo.

Población pediátrica

Para la profilaxis de infecciones producidas por virus herpes simplex en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) inmunodeprimidos, se administrarán las mismas dosis de tratamiento que en los adultos.

En el caso de lactantes (de 28 días a 23 meses), se administrará la mitad de la dosis que en los adultos.

Para niños menores de 6 años, existen otras formas de presentación.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal.

Se debe mantener una hidratación adecuada.

En la profilaxis de infecciones por virus herpes simplex en pacientes con función renal alterada, la dosis oral recomendada no permitirá la acumulación del aciclovir por encima de los niveles establecidos como seguros por perfusión intravenosa. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal grave

(aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), se recomienda un ajuste en la dosis, a dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (1 comprimido de 200 mg dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

Tratamiento de la varicela y el herpes zóster

Adultos

Para el tratamiento de la varicela e infecciones por herpes zóster, la dosis a administrar será de: 800 mg de aciclovir (4 comprimidos de aciclovir 200 mg) 5 veces al día a intervalos de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 7 días. En pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo después de un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, se debe considerar la administración por vía intravenosa.

El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible una vez que se detecte la infección. El tratamiento obtiene mejores resultados si se inicia tan pronto como aparece la erupción. Existen otras presentaciones para las dosis de 800 mg.

Población pediátrica

Para el tratamiento de la varicela en la población pediátrica, la dosis a administrar será:

- En niños (mayores de 6 años de edad) y adolescentes se administrarán 800 mg de aciclovir (4 comprimidos de 200 mg) 4 veces al día durante 5 días.
- En niños con edades comprendidas entre los 2 años de edad y menores de 6 se administrarán 400 mg de aciclovir (2 comprimidos de 200 mg) 4 veces al día durante 5 días.
- Para niños menores de 6 años y dosis de 800 mg, existen otras formas de presentación.

No hay datos disponibles para el tratamiento de infecciones por herpes zóster en niños inmunocompetentes.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener una hidratación adecuada.

Para el tratamiento de varicela e infecciones por herpes zóster en pacientes con insuficiencia renal, la dosis a administrar será:

- En pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto) la dosis a administrar es de 800 mg de aciclovir (4 comprimidos de 200 mg), 2 veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango 10-25 ml/minuto) la dosis a administrar es de 800 mg aciclovir (4 comprimidos de 200 mg), 3 veces al día a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 a este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen un 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 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 (ver sección 5.1).

El riesgo de insuficiencia renal se ve incrementado con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos no son suficientes para determinar que el tratamiento con aciclovir reduce la incidencia de complicaciones asociadas a varicela en pacientes inmunocompetentes.

Estado de hidratación:

Se debe tener especial cuidado en mantener una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

El aciclovir se elimina principalmente 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 AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 5 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 consecuencia, se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir antes de conducir o utilizar máquinas.

No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del principio activo.

4.8 Reacciones adversas

Las categorías de frecuencia asociadas con los acontecimientos adversos son estimaciones. Para la mayoría de los efectos, no se dispone de datos adecuados para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado el siguiente convenio para clasificar las reacciones adversas en términos de 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

Muy raras: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Muy raras: 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

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: Prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello.

La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir es incierta.

Raras: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.

Muy raras: Fallo renal agudo, dolor renal.

El dolor renal puede estar asociado a fallo renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, fiebre.

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 parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente sin efectos tóxicos. La sobredosis accidental y repetida de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado a efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (cefalea y confusión).

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a la elevación de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre y al posterior fallo renal. La sobredosificación de aciclovir intravenoso, se puede asociar a efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento

Se debe observar estrechamente a los pacientes con el fin de identificar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de manera significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción ante los síntomas de una sobredosis.

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

Mecanismo de acción

Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibidora *in vitro* e *in vivo* frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2, el virus varicela zóster (VVZ).

La actividad inhibidora de aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de células normales no infectadas, no utiliza aciclovir como sustrato de forma eficiente, por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja. Sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral inhibiendo la replicación del ADN viral al impedir terminar la duplicación de la cadena tras su incorporación al ADN viral.

Efectos farmacodinámicos

Tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden 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 TK viral; sin embargo, también se han observado cepas con TK y ADN polimerasa viral 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

Absorción

Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario ($C_{ssmáx}$) tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1 μ M (0,7 μ g/ml) y los niveles plasmáticos mínimos ($C_{ssmín}$) fueron de 1,8 μ M (0,4 μ 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 de 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente, y los niveles equivalentes de $C_{ssm\acute{i}n}$ fueron de 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) y 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssm\acute{a}x}$) tras una perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) y 105 μM (23,6 $\mu\text{g/ml}$).

Los niveles correspondientes mínimos ($C_{ssm\acute{i}n}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) y 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{ssm\acute{a}x}$) y ($C_{ssm\acute{i}n}$) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m² se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m² se sustituyó por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, la $C_{ssm\acute{a}x}$ fue de 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) y la $C_{ssm\acute{i}n}$ 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_{max} de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) y C_{min} de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Distribución

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%), por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Eliminación

En adultos la vida media plasmática final de aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de unas 2,9 horas. La mayor parte 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 excretada en la orina.

Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g 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.

Poblaciones especiales de pacientes

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

El aclaramiento corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

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.

Fertilidad

Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no afecta a la fertilidad.

Se han notificado un gran número de efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis asociados a la toxicidad global en ratas y perros cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica.

Teratogenicidad

La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente, no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

lactosa monohidrato
celulosa microcristalina
carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
povidona
estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ACICLOVIR NORMON 200 mg COMPRIMIDOS se presenta en envases de 25 comprimidos de 200 mg acondicionados en blister de Al/PVC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aciclovir Normon 200 mg comprimidos EFG: 62.298

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

Fecha de la primera autorización 01/11/1998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2016

La información más detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Normon 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, alargados, biconvexos y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones por Virus Varicela-Zoster en adultos y niños mayores de seis años:

- Tratamiento de varicela en pacientes inmunocompetentes.
- Tratamiento de herpes zoster en pacientes inmunocompetentes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la varicela y el herpes zóster

Adultos

Para el tratamiento de la varicela e infecciones por herpes zóster, la dosis a administrar será de:

- 1 comprimido de aciclovir 800 mg 5 veces al día a intervalos de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se debe continuar durante 7 días.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo después de un trasplante de médula ósea) o en pacientes con absorción intestinal disminuida, se debe considerar la administración por vía intravenosa.

El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible una vez que se detecte la infección. El tratamiento obtiene mejores resultados si se inicia tan pronto como aparece la erupción.

Población pediátrica (de 6 años a 18 años)

Para el tratamiento de la varicela en la población pediátrica, la dosis a administrar será:

- En niños de 6 años de edad o mayores se administrará 1 comprimido de aciclovir 800 mg 4 veces al día durante 5 días.

En niños menores de seis años, preferentemente se utilizarán las presentaciones de menor concentración Aciclovir 200 mg comprimidos y Aciclovir 400 mg/5 ml suspensión oral.

No hay datos disponibles para el tratamiento de infecciones por herpes zóster en niños inmunocompetentes.

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada, se debe considerar la posible alteración de la función renal. La dosis debe ajustarse en base a esto (*ver Insuficiencia renal*).

Los pacientes de edad avanzada deberán mantener una adecuada hidratación cuando tomen dosis orales de aciclovir elevadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución cuando se administre aciclovir a pacientes con insuficiencia renal.

Se debe mantener una hidratación adecuada.

Para el tratamiento de varicela e infecciones por herpes zóster en pacientes con insuficiencia renal, la dosis a administrar será:

- En pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto) la dosis a administrar es de 1 comprimido de 800 mg, 2 veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango 10-25 ml/minuto) la dosis a administrar es de 1 comprimido de 800 mg, 3 veces al día, a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 a este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen un 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 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 (*ver sección 5.1*).

El riesgo de insuficiencia renal se ve incrementado con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos.

Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos no son suficientes para determinar que el tratamiento con aciclovir reduce la incidencia de complicaciones asociadas a varicela en pacientes inmunocompetentes.

Estado de hidratación:

Se debe tener especial cuidado en mantener una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

El aciclovir se elimina principalmente 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 AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

Lactancia

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 5 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 consecuencia, se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir antes de conducir o utilizar máquinas.

No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del principio activo.

4.8 Reacciones adversas

Las categorías de frecuencia asociadas con los acontecimientos adversos son estimaciones. Para la mayoría de los efectos, no se dispone de datos adecuados para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado el siguiente convenio para clasificar las reacciones adversas en términos de 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

Muy raras: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Muy raras: 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

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.

Muy raras: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello.

La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir es incierta.

Raras: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.

Muy raras: Fallo renal agudo, dolor renal.

El dolor renal puede estar asociado a fallo renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, fiebre.

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 parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente sin efectos tóxicos. La sobredosis accidental y repetida de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado a efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (cefalea y confusión).

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a la elevación de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre y al posterior fallo renal. La sobredosificación de aciclovir intravenoso, se puede asociar a efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento

Se debe observar estrechamente a los pacientes con el fin de identificar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de manera significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción ante los síntomas de una sobredosis.

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

Mecanismo de acción

Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibitoria *in vitro* e *in vivo* frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2, el virus varicela zóster (VVZ).

La actividad inhibitoria de aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de células normales no infectadas, no utiliza aciclovir como sustrato de

forma eficiente, por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja. Sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral inhibiendo la replicación del ADN viral al impedir terminar la duplicación de la cadena tras su incorporación al ADN viral.

Efectos farmacodinámicos

Tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden 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 TK viral; sin embargo, también se han observado cepas con TK y ADN polimerasa viral 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

Absorción

Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario ($C_{ssm\acute{a}x}$) tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) y los niveles plasmáticos mínimos ($C_{ssm\acute{i}n}$) fueron de 1,8 μM (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 de 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y 8 μM (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente, y los niveles equivalentes de $C_{ssm\acute{i}n}$ fueron de 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/ml}$) y 4 μM (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{ssm\acute{a}x}$) tras una perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) y 105 μM (23,6 $\mu\text{g/ml}$).

Los niveles correspondientes mínimos ($C_{ssm\acute{i}n}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) y 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{ssm\acute{a}x}$) y ($C_{ssm\acute{i}n}$) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m² se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m² se sustituyó por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, la $C_{ssm\acute{a}x}$ fue de 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) y la $C_{ssm\acute{i}n}$ 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_{max} de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) y C_{min} de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Distribución

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%), por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

Eliminación

En adultos la vida media plasmática final de aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de unas 2,9 horas. La mayor parte 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 excretada en la orina.

Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g 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.

Poblaciones especiales de pacientes

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

El aclaramiento corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

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.

Fertilidad

Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no afecta a la fertilidad.

Se han notificado un gran número de efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis asociados a la toxicidad global en ratas y perros cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica.

Teratogenicidad

La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente, no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

celulosa microcristalina
carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
povidona
estearato de magnesio
sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases de 25 comprimidos y 500 comprimidos en blister de Al/PVC
Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aciclovir Normon 800 mg comprimidos EFG: 62.297

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

Fecha de la primera autorización 01/11/1998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2016

La información más detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir NORMON 50 mg/g crema EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 50 mg de aciclovir.

Excipientes con efecto conocido:

Cada gramo de crema contiene 20 mg de alcohol cetílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema blanca, brillante y untuosa al tacto.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento, en pacientes inmunocompetentes, de infecciones cutáneas localizadas causadas por el virus del herpes simple, en particular, herpes labial y herpes genital inicial y recidivante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años

Aplicar cinco veces al día aproximadamente cada cuatro horas omitiendo la aplicación de la noche.

Población pediátrica

La aplicación en niños debe realizarse siempre bajo supervisión médica.

Forma de administración

Uso cutáneo.

Aplicar en las lesiones o en las lesiones inminentes lo antes posible tras el comienzo de la infección. Es importante comenzar el tratamiento de los episodios recurrentes durante el periodo prodrómico o cuando las lesiones aparecen por primera vez.

Se debe continuar el tratamiento durante 5 días. Si no se ha producido la curación en 5 días, el tratamiento puede prolongarse durante 5 días más hasta un total de 10 días.

Se debe aplicar una cantidad suficiente de producto, para cubrir con una capa fina la zona afectada.

Tras la aplicación de este medicamento se deben lavar las manos para evitar la diseminación de la lesión a otras zonas del cuerpo o el contagio de otras personas.

Este medicamento contiene una base especialmente formulada y no se debe diluir o utilizar como base para la incorporación de otros medicamentos

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda la aplicación cutánea de aciclovir en mucosas como la boca, ojo o vagina ya que puede ser irritante. Se debe tener especial cuidado para evitar la introducción accidental en el ojo. Si accidentalmente se produjese contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar con un oftalmólogo si fuese necesario.

En caso de que los síntomas empeoren o no se observe mejoría en los 10 días de tratamiento, deberá reevaluarse la situación clínica.

En pacientes gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo pacientes con infección por VIH o receptores de trasplante de médula ósea) debe considerarse la administración de aciclovir por vía oral. Se debe animar a tales pacientes a que consulten al médico en relación al tratamiento de cualquier infección.

Como el herpes labial es una recidiva de una infección dentro de la boca que, generalmente, se contrae en edades tempranas, es necesario realizar un primer diagnóstico médico especialmente en el caso de los niños, en los que los síntomas de esta primera infección pueden pasar desapercibidos o confundirse con trastornos de la dentición u otros procesos bucales.

El herpes genital puede transmitirse por contacto sexual, incluso si la pareja no presenta síntomas. Debe evitarse el contacto sexual si un miembro de la pareja presenta signos o síntomas de herpes genital. Aciclovir no evita la transmisión del herpes. Probablemente el uso de preservativo sí lo evitaría, pero no así otras medidas como cremas espermicidas o diafragmas.

No debe sobrepasarse la frecuencia de aplicaciones ni la duración del tratamiento recomendado.

En caso de enfermedad grave o de recurrencias frecuentes se debe considerar el tratamiento por vía sistémica.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción por vía cutánea es mínima, por lo que las interacciones con fármacos administrados por vía sistémica son improbables.

Aciclovir incrementa la semivida y el área bajo la curva de concentración plasmática de aciclovir administrado por vía sistémica. Otros fármacos que afecten la fisiología renal podrían potencialmente influir en la farmacocinética de aciclovir administrado por vía sistémica. No obstante, en la experiencia clínica no se han identificado interacciones de aciclovir administrado por vía sistémica con otros fármacos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay experiencia sobre el efecto de aciclovir por vía cutánea sobre la fertilidad de la mujer. Los comprimidos de aciclovir han demostrado que no tienen efecto definitivo sobre el recuento, morfología o motilidad del espermatozoides en el hombre.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de aciclovir por vía cutánea en mujeres embarazadas. Datos obtenidos en un número limitado de embarazos expuestos indican que aciclovir no produce ningún efecto adverso para la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos durante el embarazo, desarrollo embrional o fetal, parto o desarrollo postnatal. La experiencia en seres humanos es limitada, por lo que el uso cutánea de aciclovir sólo debe considerarse cuando los potenciales beneficios compensen los posibles riesgos desconocidos.

Lactancia

Los datos limitados disponibles en humanos demuestran que el fármaco se excreta en la leche materna tras la administración sistémica, pero tras la administración cutánea de aciclovir en crema la absorción sistémica es mínima.

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir cinco veces al día, se ha detectado en la leche materna la presencia del fármaco a unas concentraciones entre 0,6 y 4,1 veces más que la correspondiente concentración plasmática. Estas concentraciones expondrían potencialmente a los lactantes a unas dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg/día.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

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):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	- Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo angioedema
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	- Quemazón o picazón pasajeros tras la aplicación cutánea de aciclovir - Leve sequedad o descamación de la piel - Sensación de prurito
	Raras	- Eritema - Dermatitis de contacto tras la aplicación. Cuando se han realizado pruebas de sensibilización, se ha demostrado que, con más frecuencia, las sustancias reactivas eran componentes de la base de la crema en lugar de aciclovir.

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Si se ingirieran por vía oral 10 g de este medicamento con 500 mg de aciclovir no serían de esperar efectos adversos. Se han administrado por vía oral dosis de aciclovir de 800 mg cinco veces al día (4 g al día) durante 7 días sin la aparición de reacciones adversas.

Se han administrado accidentalmente dosis únicas por vía intravenosa de hasta 80 mg/kg sin la aparición de efectos adversos. Aciclovir es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: quimioterápicos por vía tópica, antivirales, código ATC: D06BB03

Mecanismo de acción:

Aciclovir es un agente antiviral activo in vitro frente al virus del herpes simple (VHS) tipos I y II y virus Varicela Zóster. La toxicidad para las células huésped de los mamíferos es baja.

Cuando aciclovir penetra en la célula infectada por el virus herpes, se fosforila, convirtiéndose en el compuesto activo aciclovir trifosfato. La primera fase de este proceso requiere la presencia de la timidinaquinasa viral. Aciclovir trifosfato actúa como sustrato e inhibidor de la ADN polimerasa del virus herpes, evitando la posterior síntesis del ADN viral sin afectar los procesos celulares normales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Por vía cutánea la absorción del aciclovir es mínima, por lo que tras la administración cutánea no es posible detectarlo en sangre ni en orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad y teratogenicidad

La administración sistémica de aciclovir en ensayos estándar internacionalmente aceptados 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 diarias, y en ratones, a los que se les administraron dosis orales de hasta 450 mg/kg diarios, no han demostrado que el aciclovir produzca efectos adversos en el feto.

Fertilidad

Tras la administración a ratas y perros de dosis de aciclovir que exceden ampliamente las dosis terapéuticas, se han comunicado reacciones adversas reversibles sobre la espermatogénesis asociadas a su toxicidad general.

Sólo a dosis de aciclovir que exceden ampliamente las dosis terapéuticas, se han comunicado reacciones adversas reversibles, en ratas y perros, sobre la espermatogénesis en asociación con la toxicidad general. Los estudios realizados con dos generaciones de ratones no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad de aciclovir administrado por vía oral.

Mutagenicidad

Los resultados de una gran cantidad de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que aciclovir no presenta riesgos genéticos para el hombre.

Carcinogenicidad

En estudios a largo plazo realizados en la rata y en el ratón, no se observó que aciclovir fuera cancerígeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol cetílico,
Ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos,
Oleato de decilo
Éter cetosteárfico de macrogol
Alcohol feniletílico,
Citrato de sodio,
Ácido cítrico y,
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura del tubo: 1 mes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio 2 g ó 15 g acondicionados en una caja de cartón.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 -
28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62127

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

Julio 1998/Julio/2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Feb/2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>