



23504/09112018

23506/09112018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACICLOVIR Solución Inyectable 250 mg / 10 mL
ACICLOVIR Solución Inyectable 500 mg / 20 mL
(Aciclovir)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aciclovir Solución Inyectable 250 mg / 10 mL

Aciclovir Solución Inyectable 500 mg / 20 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de aciclovir solución inyectable contiene 25 mg/mL de aciclovir.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de infecciones causadas por herpes simplex, herpes zoster, varicella zoster.
- Tratamiento de encefalitis causada por herpes simplex.

4.2 Posología y método de administración

Indicaciones	Estado inmune	Dosis
- Infección por herpes simplex	Normal Inmunocomprometido	5 mg/kg cada 8 horas
- Infección muy grave por herpes zoster (neuropatía gangliorradicular con manifestaciones dermatológicas “Culebrilla”, o “Shingles” (del inglés)	Normal	5 mg/kg cada 8 horas
- Infección por varicella zoster	Inmunocomprometido	10 mg/kg cada 8 horas

-Encefalitis por herpes simplex	Normal Inmunocomprometido	10 mg/kg cada 8 horas
---------------------------------	------------------------------	-----------------------

Cada dosis debe administrarse por perfusión intravenosa lenta durante un período de una hora.

En pacientes con daño renal, aciclovir solución inyectable debe ser administrado con precaución puesto que la droga es excretada por los riñones. Se sugieren las siguientes modificaciones en la dosificación:

Depuración de creatinina	Dosificación
25-50 mL/min	La dosis recomendada (5 o 10 mg/kg) cada 12 horas
10-25 mL/min	La dosis recomendada (5 o 10 mg/kg) cada 24 horas
0 (anuria) – 10 mL/min	La dosis recomendada (debe ser reducida a la mitad (2,5 o 5,0 mg/kg) cada 24 horas y después de la diálisis.

Dosis pediátrica

La dosis de aciclovir solución inyectable en niños de 1-12 años de edad debe ser calculada sobre la base del área de superficie corporal.

A los niños de este grupo etario infectados con herpes simplex (excepto encefalitis por herpes simplex) o infestados con varicella zoster se les debe administrar una dosis de 250 mg de aciclovir solución inyectable por metro cuadrado de superficie corporal (equivalente a 5 mg/kg en adultos).

A los niños inmunocomprometidos de este grupo etáreo con infección por virus varicella zoster o con encefalitis por herpes simplex se les debe administrar aciclovir solución inyectable en dosis de 500 mg por metro cuadrado de superficie corporal (equivalente a 10 mg/kg en adultos).

Los niños con deterioro de la función renal requieren una dosis modificada apropiadamente de acuerdo a su grado de deterioro.

Dosificación en los pacientes ancianos

No se dispone de datos en este grupo etáreo. Sin embargo, debido a que la depuración de creatinina en los pacientes ancianos es a menudo baja, se debe poner especial atención en administrar una dosis reducida.

Duración del tratamiento

Se recomienda que aciclovir solución inyectable sea administrado durante cinco a siete días en el tratamiento de la mayoría de las infecciones y por diez días en el tratamiento de encefalitis por herpes simplex.

Administración

Aciclovir solución inyectable puede inyectarse directamente por vía endovenosa durante una hora, mediante una bomba de perfusión de velocidad controlada, o ser diluido posteriormente para su administración por perfusión.

Se utiliza una solución que contiene 25 mg de aciclovir por mL para la inyección intravenosa mediante una bomba de perfusión de velocidad controlada.

Para una perfusión intravenosa, la dosis requerida debe ser adicionada y mezclada con al menos 50 a 100 mL de solución de perfusión. Un máximo de 250 mg de aciclovir pueden adicionarse a 50 mL de solución de perfusión y un máximo de 500 mg de aciclovir pueden adicionarse a 100 mL de solución de perfusión. Después de la adición de aciclovir solución inyectable la mezcla debe agitarse para asegurar una mezcla completa.

Cuando aciclovir solución inyectable es diluido de acuerdo con el esquema anterior, se obtendrá una concentración de aciclovir no mayor a 0,5% p/v.

Se sabe que la perfusión de aciclovir intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de perfusión y estable hasta por 24 horas a temperatura ambiente (bajo 25°C) cuando se diluye a una concentración no mayor de 0,5% p/v de aciclovir: perfusión intravenosa de cloruro de sodio BP (0,45% y 0,9% p/v), perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,18% p/v) y dextrosa (4% p/v), perfusión intravenosa de cloruro de sodio BP (0,45% p/v) y dextrosa (2,5% p/v), perfusión intravenosa de mezcla de sodio lactato BP (Solución de Hartmann).

Aciclovir solución inyectable no contiene preservantes. Por lo tanto, la dilución deberá realizarse inmediatamente antes de usar y la solución no empleada debe eliminarse. Si apareciera en la solución una visible turbidez o cristalización antes o durante la perfusión, la preparación deberá eliminarse.

La solución no debe ser refrigerada porque esto causa precipitación o cristalización. Estos cristales usualmente no se disuelven cuando la temperatura de la solución alcanza la temperatura ambiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al aciclovir o valaciclovir.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Precauciones

Aciclovir solución inyectable está prevista para la perfusión intravenosa solamente y no se debe administrar por otra vía. La perfusión intravenosa de aciclovir posee un pH de aproximadamente 11,0 y no se debe administrar por vía oral. La perfusión intravenosa de Aciclovir se debe administrar por un período de al menos una hora a fin de evitar daño tubular renal. No se debe administrar como inyección de bolo intravenoso. Si bien la solubilidad acuosa del sodio de aciclovir (para perfusión) excede 100 mg/mL, puede ocurrir precipitación de los cristales de aciclovir en túbulos renales y daño tubular renal consecuente si se excede la solubilidad máxima de aciclovir libre (2,5 mg/mL a 37 °C en

agua). La perfusión de aciclovir se debe acompañar con una hidratación adecuada. Dado que la concentración máxima de orina sucede en las primeras horas luego de la perfusión, se debe prestar especial atención para establecer un flujo de orina suficiente durante ese período. La administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, la enfermedad renal ya existente y la deshidratación aumentan el riesgo de un mayor deterioro renal por e aciclovir.

Dado que se ha asociado e aciclovir con cambios encefalopáticos reversibles, se debe administrar con cuidado en pacientes con anormalidades neurológicas subyacentes, hipoxia importante o anormalidades renales, hepáticas o electrolitos graves. También se debe administrar con precaución en pacientes que han presentado reacciones neurológicas a medicamentos citotóxicos o que están recibiendo interferón de manera concomitante o metotrexato intratecal.

Las cepas resistentes se han aislado *in vitro* y en animales que siguen el tratamiento con aciclovir. También, se han aislado las cepas resistentes al virus herpes simplex (VHS) resistentes *in vitro* al aciclovir de los pacientes inmunocomprometidos que reciben aciclovir para las infecciones del herpes simplex. Por lo tanto, se debe tener presente el posible desarrollo de las cepas resistentes al VHS en pacientes que reciben tratamiento con aciclovir. Aún tiene que establecerse la relación entre la sensibilidad de los virus de herpes *in vitro* hacia aciclovir y la respuesta clínica hacia el tratamiento.

Deterioro de la función renal

La dosis de la perfusión intravenosa de aciclovir se debe ajustar en pacientes con deterioro en la función renal a fin de evitar la acumulación de aciclovir en el cuerpo.

En pacientes que reciben perfusión intravenosa de aciclovir en dosis más elevadas (por ejemplo, para encefalitis herpética) se debe tener un cuidado específico con respecto a la función renal, en especial con pacientes que están deshidratados o poseen deterioro renal.

Tanto pacientes de edad avanzada como aquellos que padecen insuficiencia renal, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios de carácter neurológicos, por lo cual deben ser vigilados estrechamente en cuanto indicios de estos efectos. En los casos comunicados, estos efectos generalmente fueron reversibles al suspender el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir se elimina principalmente sin modificaciones en la orina a través de la secreción tubular renal. Todo medicamento administrado de manera concurrente que compita con este mecanismo o afecte la fisiología renal puede aumentar la concentración plasmática de aciclovir. Probenecida y cimetidina aumentan el área bajo la curva (ABC) de aciclovir mediante este mecanismo y reducen la depuración renal de aciclovir.

En pacientes que reciben aciclovir por vía intravenosa, se requiere cuidado durante la administración concurrente con medicamentos que compiten con aciclovir para la eliminación, debido al posible aumento de los niveles plasmáticos de uno o más medicamentos o sus metabolitos. Han ocurrido aumentos en las áreas bajo la curva (ABC) plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato mofetil, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando se coadministran los medicamentos.

Además, se requiere cuidado (con el monitoreo de los cambios en la función renal) si se administra aciclovir por vía intravenosa con medicamentos que afectan otros aspectos de la fisiología renal (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus).

En pacientes mayores de 60 años la administración concurrente de diuréticos aumenta los niveles plasmáticos de aciclovir de manera relevante. No se conoce si sucede un efecto similar en adultos jóvenes. En pacientes que reciben zivoduvina ningún aumento general importante en toxicidad se asoció con la adición de aciclovir. No hay datos disponibles sobre las interacciones entre aciclovir y otros tratamientos antirretrovirales. También aciclovir se debe administrar con precaución en pacientes que han presentado reacciones neurológicas a medicamentos citotóxicos o que están recibiendo interferón de manera concomitante o metotrexato intratecal (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Uso en el embarazo: Categoría B3.

Los estudios realizados en animales muestran que aciclovir cruza la placenta fácilmente. Aciclovir no fue teratogénico en el ratón (450 mg/kg/día por vía oral), conejo (50 mg/kg/día de manera subcutánea e intravenosa) o rata (50 mg/kg/día de manera subcutánea) cuando se dosificó todo el período de organogénesis principal. Esta exposición en la rata resultó en niveles plasmáticos similares a la concentración máxima del estado de equilibrio medio en humanos luego de las perfusiones de 1 hora de 10 mg/kg cada 8 horas. En estudios adicionales donde se les proporciona a las ratas 3 dosis de manera subcutánea de 100 mg/kg de aciclovir en el día 10 de gestación, se informaron anomalías fetales, como anomalías en la cabeza y cola (la exposición fue de 5 veces los niveles humanos luego de las perfusiones de 10 mg/kg).

No ha habido ningún estudio adecuado o bien controlado en relación con la seguridad de aciclovir en mujeres embarazadas. No se debe administrar aciclovir durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza un tratamiento supresor en el período perinatal, no se debe presumir que la replicación viral ha terminado, o que el riesgo del feto/neonato ha disminuido. El embarazo se debe manejar según la consideración que se aplica normalmente a pacientes con herpes genitales.

Definición de clasificación australiana de **Categoría B3**: Solamente una cantidad limitada de mujeres embarazadas y mujeres en edad de procrear ingirieron medicamentos, sin un aumento en la frecuencia de malformación u otros efectos dañinos directos o indirectos en el feto humano observados. Los estudios realizados en animales han mostrado evidencia de aumento de la aparición del daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los humanos.

Uso en la lactancia

Los datos limitados en humanos muestran que aciclovir se excreta en la leche materna. Aciclovir solamente se debe administrar a las madres en período de lactancia si los beneficios para la madre justifican los riesgos para el bebé.

Fertilidad

No hay experiencia sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios realizados en animales indican que aciclovir no debe tener impacto en la fertilidad en los hombres en dosis clínicas.

4.7 Reacciones Adversas

Locales

Inflamación o flebitis local en el lugar de la inyección.

Sistémicas

Renales: A veces puede ocurrir un rápido aumento en la urea en sangre y niveles de creatinina en pacientes que recibieron la perfusión intravenosa de aciclovir. Estos aumentos suelen ser reversibles. La inyección de bolo intravenoso, la deshidratación, la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos y la enfermedad renal ya existente, aumentan el riesgo del daño renal. A fin de evitar este efecto el medicamento no se debe administrar como inyección de bolo intravenoso, sino como perfusión lenta durante una hora.

El paciente debe mantener una hidratación adecuada. El desarrollo del deterioro renal durante el tratamiento con perfusión intravenosa de aciclovir suele responder rápidamente a la rehidratación del paciente o la reducción o interrupción de la posología del medicamento. Rara vez puede suceder la progresión en la insuficiencia renal aguda.

Hipersensibilidad y piel: Las erupciones como por ejemplo fotosensibilidad, urticaria, prurito, fiebres y raramente disnea, angioedema y anafilaxia.

Las reacciones inflamatorias locales graves que conllevan algunas veces a la degradación de la piel han sucedido cuando se ha perfundido, de manera inadvertida, la perfusión intravenosa de aciclovir en tejidos extravasculares.

Neurológicas: Aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben aciclovir han manifestado reacciones neurológicas reversibles caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: letargo, obnubilación, temblores, confusión, alucinaciones, agitación, somnolencia, psicosis, convulsiones y coma.

Hematológicas: Descensos en los índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia).

Gastrointestinal: Náuseas y vómitos.

Hígado: Aumentos reversibles en enzimas hepáticas relacionadas y de la bilirrubina. Se han informado hepatitis e ictericia en raras ocasiones.

Otros: Efectos adversos menos frecuentes incluyen diaforesis, hematuria, hipotensión y dolor de cabeza.

4.8 Sobredosis

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a elevaciones de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre e insuficiencia renal subsiguiente. Se han descrito efectos neurológicos como por ejemplo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma en asociación con la sobredosis. La hidratación adecuada es fundamental para reducir la posibilidad de la formación de cristales en la orina. La hemodiálisis de manera relevante, mejora la eliminación de aciclovir de la sangre y, por lo tanto, se puede considerar una opción en el manejo de la sobredosis de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Microbiología

Aciclovir es un agente antiviral que está activo *in vitro* contra los herpes simplex (VHS) tipos I y II y el virus varicela zóster (VVZ). Sin embargo, aún tiene que establecerse la relación entre la sensibilidad de los virus de los herpes *in vitro* hacia aciclovir y la respuesta clínica hacia el tratamiento. Aciclovir debe ser fosforilado con el compuesto activo, trifosfato de aciclovir, a fin de volverse activo contra el virus. Dicha conversión es muy limitada en células normales y además la polimerasa del ADN celular no es muy sensible al compuesto activo. Sin embargo, en las células infectadas las timidinas quininas codificadas por VHS o VVZ facilitan la conversión de aciclovir al monofosfato de ciclovir, que luego se convierte a trifosfato de aciclovir mediante enzimas celulares. El trifosfato de aciclovir actúa como inhibidor de, y sustrato para, la polimerasa del ADN especificados por los herpes, que evitan más síntesis de ADN virales.

Los estudios realizados en animales indican que en altas dosis aciclovir es citotóxico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En adultos la vida media plasmática terminal de aciclovir luego de la administración intravenosa es de aproximadamente 2,9 horas. Aproximadamente el 60% del medicamento se excreta sin modificar por el riñón mediante filtración glomerular y excreción tubular. Cuando se proporciona aciclovir una hora después de 1 gr de Probenecida, la vida media terminal y el área debajo de la curva del tiempo de concentración plasmática, se extienden un 18% y 40%, respectivamente.

9-carboxi-metoximetilguanina es el metabolito principal de aciclovir y conforma del 10 al 15% de la dosis excretada en la orina.

Las concentraciones plasmáticas máximas del estado de equilibrio medio ($C_{ss\text{máx}}$) siguiendo una perfusión de una hora de 5 mg/kg o 10 mg/kg fueron $9,8 \pm 2,6$ DE y $20,7 \pm 10,2$ DE $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de valor mínimo ($C_{ss\text{mín}}$) eran $0,7 \pm 0,3$ DE y $2,0 \pm 0,1$ DE $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. En niños mayores a un año se observaron niveles de valores mínimos ($C_{ss\text{mín}}$) de pico medio similar de edad ($C_{ss\text{máx}}$) cuando se sustituyó una dosis de 250 mg/m^2 para 5 mg/kg y se sustituyó una dosis de 500 mg/m^2 para 10 mg/kg. En niños entre 0 y 3 meses la semivida plasmática

terminal es de aproximadamente 4 horas. Sin embargo, la experiencia es insuficiente en la actualidad para recomendar el tratamiento para este grupo etario.

En pacientes con insuficiencia renal crónica la vida media terminal en promedio fue $19,5 \pm 5,9$ DE horas. La vida media promedio de aciclovir, durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir disminuyeron aproximadamente el 60% durante la diálisis.

La unión proteica plasmática es baja (9-33%).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Mutagenicidad

Aciclovir fue clastogénico en las células de los hámsteres chinos *in vivo*, y causó nefrotoxicidad a altos niveles de exposición (dosis parenteral de 500 y 100 mg/kg). Además, hubo un aumento, si bien no fue importante a nivel estadístico, en el daño cromosómico en dosis toleradas máximas (100 mg/kg) de aciclovir en ratas. No se halló actividad alguna en un estudio letal dominante en ratones o en 4 ensayos microbianos. Se obtuvieron resultados positivos en 2 de 7 ensayos de toxicidad genéticos con células de mamíferos *in vitro* (positivo en linfocitos humanos *in vitro* y un locus en células de linfomas de ratones, negativo en otros 2 loci en células de linfomas de ratones y 3 loci en una línea celular de un ovario de un hámster chino).

Los resultados de estas pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* sugieren que es improbable que aciclovir represente una amenaza genética al hombre en niveles de dosis clínicas.

Carcinogenicidad

Aciclovir fue positivo en uno de los dos sistemas *in vitro* de transformación de las células de los ratones. La inoculación de las células transformadas en ratones inmunosuprimidos dio lugar a tumores. Estos datos sugieren un potencial oncogénico. Sin embargo, la validez de este tipo de estudio es poco clara.

Los estudios de la administración de la dosis oral de vida útil en ratones y ratas no proporcionaron evidencia para la génesis tumoral, pero en estas especies la absorción de aciclovir oral es poca y autolimitada.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, Agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

La solución no debe refrigerarse porque esto causa precipitación o cristalización. Estos cristales generalmente no se vuelven a disolver cuando la temperatura de la solución alcanza la temperatura ambiente.

6.3 Periodo de Eficacia

24 meses.

6.4 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene ampolla de polietileno de baja densidad en sachets de PETP (polietilentetraftalato) / foil laminado.

Documento de referencia utilizado para la actualización: Referencia Australia 8-Abr-11

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035